JUSTUS LIEBIG'S ANNALEN DER CHEMIE.

HERAUSGEGEBEN VON

A. v. BAEYER, O. WALLACH, E. FISCHER, C. GRAEBE, TH. ZINCKE UND J. THIELE.

BAND 413.

LEIPZIG.
C. F. WINTER'SCHE VERLAGSHANDLUNG
1917.

Digitized by Google

Digitized by Google

Inhaltsanzeige des 413. Bandes.

Erstes und Zweites Heft.

Seite

Mitteilungen aus dem chemischen Institut der Universität Breslau:

I. Biltz, Heinrich, Zur Einführung in die folgenden Abhandlungen 1

II. Biltz, Heinrich, und Myron Heyn, Abkömmlinge der Harnsäure 7

III. Dieselben, Darstellung von Alloxan 60

IV. Biltz, Heinrich, Myron Heyn und Margarete Bergius, Alloxansäure 68

V. Dieselben, Spirohydantoine 77

VI. Biltz, Heinrich, und Myron Heyn, Abkömmlinge der 9-Methylharnsäure 87

VII. Dieselben, α-, ζ- und δ-Methylharnsäure 98

VIII. Biltz, Heinrich, und Karl Strufe, Abkömmlinge der 1-Methylharnsäure 124

IX. Biltz, Heinrich, und Paul Damm, Abkömmlinge der 1,7-Dimethylharnsäure 137

X. Biltz, Heinrich, und Karl Strufe, Abkömmlinge der 1,3-Dimethylharnsäure 155

XI. Biltz, Heinrich, und Myron Heyn, Abkömmlinge der 1,3,7-Trimethylharnsäure 179

XII. Biltz, Heinrich, und Paul Damm, Abkömmlinge der 3,7,9-Trimethylharnsäure 186

XIII. Biltz, Heinrich, und Karl Strufe, Abkömmlinge der 1,3,7,9-Tetramethylharnsäure 197

Digitized by Google

Seite

Mitteilung aus dem chemischen Institut der Universität Tübingen:

Wislicenus, Wilhelm, Über die Isomerie des Formylphenylessigesters. Vierte Abhandlung:
Wislicenus, Wilhelm, Kurt Börner, Paul Kurtz und A. Bilhuber, Über den Formylphenylessigsäuremethylester 206

Drittes Heft.

Mitteilungen aus dem chemischen Institut der Universität Marburg:

Auwers, K. v., Beiträge zur Spektrochemie der Benzolderivate: 1. Ester von Zimtsäuren. 2. Oxystyrole und deren Äther 253

Mitteilungen aus dem chemischen Institut der technischen Hochschule Karlsruhe:

Steinkopf, Wilhelm, Studien in der Thiophenreihe:
VII. Steinkopf, Wilhelm, Über Quecksilber- und Arsen-Thiophenverbindungen 310
VIII. Steinkopf, Wilhelm, und Dora Jaffé, Über einige Derivate des 2-Acetothienons 333
XI. Steinkopf, Wilhelm, Über eine neue Darstellung von Thienylketonen 343
Hesse, O., Über Chrysarobin. (Dritte Mitteilung) . . . 350

Digitized by Google

JUSTUS LIEBIG'S
ANNALEN DER CHEMIE.

413. Band.

Mitteilungen aus dem chemischen Institute der Universität Breslau.

I. Zur Einführung in die folgenden Abhandlungen;

von *Heinrich Biltz.*

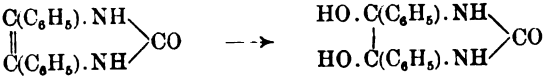
(Eingelaufen am 1. April 1916.)

Durch eine im folgenden beginnende Reihe von Abhandlungen wird die Zahl der Arbeiten, die ich mit meinen Mitarbeitern über Harnsäuren ausgeführt habe, so wesentlich vermehrt, daß es erwünscht erscheint, dem Leser einen Überblick über den Verlauf der ganzen Untersuchung zu geben. Selbstverständlich kann ein solcher Überblick noch nicht abschließend sein: die Untersuchung wird fortgeführt; und dabei ist nicht nur eine Erweiterung des Tatsachenmaterials und eine Bestätigung unserer bisherigen Annahmen zu erwarten, sondern auch eine theoretische Vertiefung und vielleicht in Einzelheiten auch eine Änderung unserer Anschauungen. Ich hoffe aber, daß die neu aufgefundenen Stoffklassen richtig erkannt und in ihren Beziehungen zu einander im wesentlichen fehlerfrei aufgefaßt sind. Der Leser der Arbeiten wird sehen, daß wir allergrößten Wert auf die experimentelle Belegung der Beziehungen der Stoffe zueinander gelegt und uns nicht auf Analogieschlüsse verlassen haben, die in der Puringruppe ganz besonders bedenklich sind. Dadurch sind unsere Arbeiten sowohl

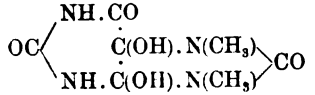
Digitized by Google

experimentell als auch in der Darstellung etwas in die Breite gegangen, was sich im Interesse völliger Aufklärung nicht vermeiden ließ.

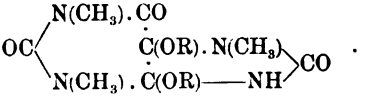
Die Untersuchung nahm ihren Ausgangspunkt in der Erkenntnis, daß sich an die Doppelbindung des Diphenylglyoxalons leicht zwei Halogenatome, zwei Hydroxyle oder zwei Alkoxyle anlagern lassen.[1])



Analoge *Glykole und Glykoläther* konnten *in der Harnsäuregruppe* nachgewiesen werden: so das 7,9-Dimethylharnsäureglykol[2]) und die 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoläther.[3])



7,9-Dimethylharnsäureglykol



1,3,7-Trimethylharnsäureglykoläther

Eine Reihe von Harnsäureglykolen ließ sich synthetisch aus Alloxan und Harnstoff bzw. ihren Methylderivaten erhalten.[4])

Der Abbau einiger solcher Harnsäureglykole und Harnsäureglykoläther wurde eingehend untersucht, wobei die „*Kaffolide*" entdeckt wurden, nämlich Stoffe mit einem Glyoxalon- und einem Oxazolringe; der Oxazolring ließ sich leicht aufspalten und systematisch abbauen; dabei entstanden Hydantoinderivate[5]). In einer folgenden Ab-

[1]) H. Biltz, diese Annalen **368**, 156, 262 (1909).

[2]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 1780 (1884). H. Biltz, ebenda **43**, 1511 (1910).

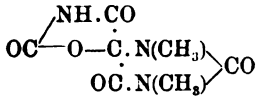
[3]) E. Fischer, diese Annalen **215**, 273 (1882). H. Biltz, ebenda **368**, 240 (1909); Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 3553 (1910).

[4]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 1511 (1910). H. Biltz u. E. Topp, ebenda **44**, 1524 (1911). H. Biltz u. M. Heyn, ebenda **45**, 1677 (1912). H. Biltz u. K. Strufe, diese Annalen **404**, 131 (1914).

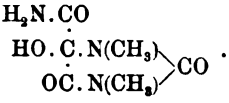
[5]) E. Fischer, diese Annalen **215**, 277 (1882). H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 1589, 1600, 1618 (1910). H. Biltz u. E. Topp, ebenda **44**, 1511, 1524 (1911). H. Biltz, ebenda **46**, 3407 (1913).

Digitized by Google

handlung ist das methylfreie Kaffolid selbst und sein Abbau beschrieben.

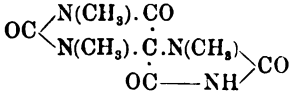


1,3-Dimethylkaffolid

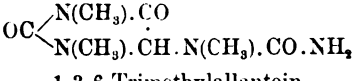


1,3-Dimethyl-5-oxyhydantoylamid

In der Reihe der 1,3,7-Trimethylharnsäure und der Tetramethylharnsäure konnte der Abbau auch in anderer Weise verlaufen: es entstanden *Spirodihydantoine*, zu denen E. Fischers „Hypokaffein" und „Oxytetramethylharnsäure" gehören; sie konnten in Allantoine übergeführt werden.[1])



1,7,9-Trimethylspiro-5,5-dihydantoin (Hypokaffein)



1,3,6-Trimethylallantoin

Ein interessantes Beispiel für diesen *Hypokaffein-Abbau* bringt die erste der folgenden Abhandlungen. Es gelang, den Grundstoff, nämlich das methylfreie Spirodihydantoin selbst, aus Harnsäure zu erhalten und in Allantoin überzuführen. Dadurch wird etwas Licht auf die altbekannte, aber in ihrem Verlaufe noch völlig unklare Bereitung von Allantoin aus Harnsäure geworfen.

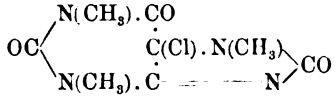
Weitere Untersuchungen lehrten *Abkömmlinge einer Isoharnsäure* kennen, die sich von der gewöhnlichen Harnsäure durch Verschiebung der Doppelbindung $\Delta^{4,5}$ an die Stelle $\Delta^{4,9}$ unterscheidet. Die $\Delta^{4,9}$-Isoharnsäure selbst wurde noch nicht erhalten, wohl aber Abkömmlinge von ihr mit Chlor oder Alkoxyl in Stellung 5. Solche Stoffe sind bis jetzt in der Reihe der 1,3,7-Trimethylharnsäure[2]) und in der Reihe der 3,7-Dimethylharnsäure[3])

[1]) E. Fischer, diese Annalen **215**, 288 (1882). H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 282 (1911).

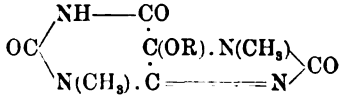
[2]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 3553 (1910).

[3]) H. Biltz u. P. Damm, diese Annalen **406**, 39 (1914).

Digitized by Google



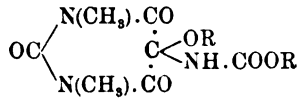
1,3,7-Trimethyl-5-chlorisoharnsäure



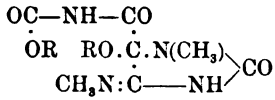
3,7-Dimethyl-5-alkoxyisoharnsäure

bekannt.

Neuerdings wurden schließlich zwei ganz eigenartige Wege des Abbaus von Harnsäuren und nahestehenden Stoffen beschrieben, die ihresgleichen bislang nicht gefunden haben. Theophyllin läßt sich im Glyoxalonringe aufspalten, so daß Abkömmlinge einer *1,3-Dimethyluramilcarbonsäure*[1]) entstehen. Anderseits kann 3,7-Dimethylharnsäure über ihre Glykoläther unter Öffnung der Bindung 2,3 in komplizierte *1-Methylhydantoin-Abkömmlinge* übergeführt werden, die systematisch abgebaut werden konnten.[2])



1,3-Dimethyl-5-alkoxyuramilcarbonsäureester



1-Methyl-4-methylimino-5-alkoxyhydantoylcarbaminsäureester

Die folgenden Arbeiten bringen in größerer Zahl neue Vertreter der eben genannten Stoffklassen; namentlich Harnsäureglykoläther und $\Delta^{4,9}$-Isoharnsäureabkömmlinge. Darin liegt jedoch nicht der Kernpunkt ihres Interesses. Wesentlich erscheint mir vielmehr, daß sie in durchaus neuer Weise Wechselbeziehungen zwischen Harnsäuren und den entsprechenden Pseudoharnsäuren aufdecken und einige neue Stoffklassen kennen lehren, die zu den Pseudoharnsäuren in naher Beziehung stehen.

Jahrzehnte hindurch war Pseudoharnsäure ein Stoff, der zur Harnsäure in ziemlich ferner, rein formaler Beziehung stand, bis E. Fischer[3]) zeigte, daß sie glatt in

[1]) H. Biltz u. K. Strufe, diese Annalen **404**, 137 (1914).

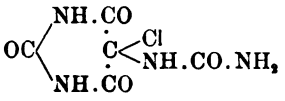
[2]) H. Biltz u. P. Damm, diese Annalen **406**, 59 (1914).

[3]) E. Fischer u. L. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 2473 (1895). E. Fischer, ebenda **30**, 559 (1897).

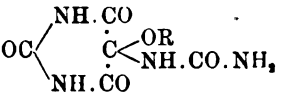
Digitized by Google

Harnsäure übergeführt werden kann. Dadurch gewann Pseudoharnsäure an Interesse. Substituierte Pseudoharnsäuren wurden dargestellt und in die zugehörigen Harnsäuren verwandelt.

Im folgenden ist nun gezeigt, daß man umgekehrt auch Harnsäuren zu Pseudoharnsäuren aufspalten kann. Nicht direkt. Wenn man aber in ein Gemisch von Harnsäure oder gewissen Methylharnsäuren und Eisessig oder manchmal auch Chloroform Chlor leitet, entstehen Lösungen, aus denen *5-Chlorpseudoharnsäuren* auskrystallisieren. Soweit unsere Erfahrungen zurzeit reichen, tritt diese Reaktion ein, wenn die Harnsäure in Stellung 7 kein Alkyl trägt; wenn aber Stellung 7 alkyliert ist, bilden sich gewöhnlich die um ein Mol. Wasser ärmeren 5-Chlorisoharnsäuren. Vorsichtige Reduktion führt die 5-Chlorpseudoharnsäuren in Pseudoharnsäuren über; mit Alkoholen setzen sie sich zu *5-Alkoxypseudoharnsäuren* um,



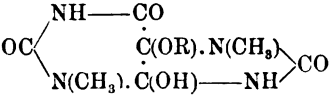
5-Chlorpseudoharnsäure



5-Alkoxypseudoharnsäure

die sich ebenfalls zu Pseudoharnsäuren reduzieren lassen; mit Wasser geben sie — unter Erneuerung des Glyoxalonringes — die zugehörigen Harnsäureglykole, soweit diese ausreichend beständig sind. Nur Chlorpseudoharnsäure selbst liefert mit Wasser eine *5-Oxypseudoharnsäure*, also ein Isomeres des Harnsäureglykols, das sich als außerordentlich reaktionsfähig erwies; seine interessanten Umsetzungen sind in der nächstfolgenden Arbeit beschrieben.

Die Alkoxypseudoharnsäuren lassen sich durch Lösen in Laugen und Fällen dieser Lösungen mit Säuren isomerisieren. Dabei entstehen — unter Zusammenschluß zum Harnsäureskelette — *Monoalkyläther der Harnsäureglykole*, die Alkoxyl in Stellung 5 tragen. Einige solcher



Digitized by Google

Halbäther aus der Reihe der 3,7-Dimethylharnsäure wurden letzthin eingehend beschrieben.[1])

Noch auf einem anderen Wege können die 5-Alkoxypseudoharnsäuren erhalten werden. Sie entstehen aus den Dialkyläthern der Harnsäureglykole bei Einwirkung starker Mineralsäuren; dabei findet Verseifung des in 4 stehenden Alkoxyls und Aufspaltung des Glyoxalonringes statt.

Es ist sehr auffallend, wie leicht manche von diesen Umsetzungen vor sich gehen. Es ist deshalb häufig recht schwer, festzustellen, ob ein bestimmter Stoff noch der Harnsäurereihe oder schon der Pseudoharnsäurereihe angehört. Es leuchtet ein, daß eine solche Umsetzungsfähigkeit zu einem sorgfältigem Studium aller in Betracht kommenden Stoffe nötigt. Längere Zeit hindurch glaubten wir sogar, an der üblichen Formulierung der Pseudoharnsäuren zweifeln zu müssen, da es uns schien, daß 1,7- und 3,7-Dimethylharnsäure Abkömmlinge von verschiedenen isomeren Pseudoharnsäuren liefern können, bis sich herausstellte, daß die betreffenden Abkömmlinge der 3,7-Dimethylharnsäure als Glykolhalbäther und nicht als die in der Bruttozusammensetzung ihnen gleichen Alkoxypseudoharnsäuren aufzufassen sind. *Die völlige Klärung aller dieser Verhältnisse führte schließlich zu einer rückhaltlosen Bestätigung der bisherigen Formel der Pseudoharnsäuren.*

Nicht alle genannten Verbindungstypen ließen sich von jeder Harnsäure herstellen. Auch hieraus ergaben sich gelegentlich besondere Schwierigkeiten. Erst dadurch, daß eine größere Zahl von Harnsäuren gleichzeitig zur Untersuchung gezogen wurde, gelang die Aufklärung. Die Überschriften der einzelnen Arbeiten geben an, wer von meinen Mitarbeitern die betreffende Untersuchung ausführte. An dieser Stelle möchte ich besonders hervorheben, daß es sich dabei nicht nur um Anstellung

[1]) H. Biltz u. P. Damm, diese Annalen **406**, 24, 42 (1914).

Digitized by Google

der erforderlichen Versuche handelte, sondern um weitgehende intellektuelle Mitarbeit, die meist den auf mich entfallenden Anteil der Arbeit erheblich überwog. Oftmals kamen wir nur durch gemeinsames Vorgehen zur Klärung.

Dankbar will ich an dieser Stelle zweier treuer Mitarbeiter und lieben Freunde gedenken, die der Krieg dahin gerafft hat: Herr Dr. Ernst Topp fiel am 25. August 1914 vor Maixe bei Luneville als Leutnant der Reserve im 13. bayrischen Infanterie-Regimente beim Vorgehen an der Spitze seiner Kompagnie; Herr Dr. Karl Strufe am 2. Juli 1916 bei Herbecourt, westlich von Peronne, als Unteroffizier inmitten seiner Gruppe durch einen Volltreffer einer schweren Granate. Beide waren mir verständnisvolle und erfolgreiche Mitarbeiter; sie haben dann in der Technik Tüchtiges geleistet und versprachen für die Zukunft viel.

II. Abkömmlinge der Harnsäure;

von *Heinrich Biltz* und *Myron Heyn*.

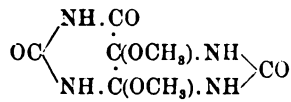
Die folgende Abhandlung bringt eine Reihe neuer Umsetzungen der Harnsäure, die miteinander nahe verwandt sind. Bei ihrer Beschreibung sei zur Erleichterung der Übersicht eine Vierteilung vorgenommen.

Im ersten Teile ist vom *Glykoläther der Harnsäure und seinen Umsetzungen* gehandelt. Es gelang durch Einwirkung von Methylalkohol und Chlor auf Harnsäure den *Harnsäureglykoldimethyläther* (I) zu gewinnen; der Diäthyläther konnte in entsprechender Weise nicht bekommen werden. Wurde Harnsäureglykoldimethyläther

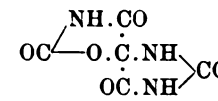
Digitized by Google

mit einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Methylalkohol gekocht, so erlitt er einen Abbau, der dem Kaffolidabbau der Harnsäureglykole ähnelt; das im damaligen Stadium unserer Untersuchung noch nicht bekannte Kaffolid (II) selbt wurde hierbei nicht gefaßt, wohl aber ein Stoff $C_6H_8O_5N_2$, den wir als *5-Methoxyhydantoin-5-carbonsäuremethylester* (III) auffassen; diese Auffassung wird dadurch gestützt, daß er sich mit Jod-

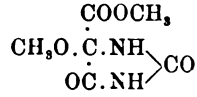
I



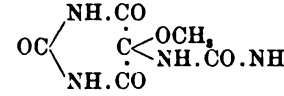
II



III



IV



wasserstoff leicht zu Hydantoin reduzieren ließ. In der zweiten der folgenden Abhandlungen wird noch einmal auf diesen Stoff zurückgekommen. Das erste Stadium bei seiner Bildung ist sicher eine Verseifung des in Stellung 4 stehenden Methoxyls im Harnsäureglykoldimethyläther, worauf Öffnung des Pyrimidinringes an der Bindung 3,4 und Abbau der offenen Harnstoffkette erfolgt.

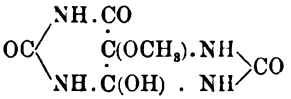
Ganz anders verläuft die Reaktion, wenn Harnsäureglykoldimethyläther in konz. wäßriger Salzsäure bei Zimmertemperatur gelöst wird. Wohl erfolgt auch hier zunächst in gleicher Weise Verseifung des in Stellung 4 stehenden Methoxyls; sofort spaltet sich aber der Glyoxalonring auf, und man erhält *5-Methoxypseudoharnsäure* (IV). Die Zugehörigkeit dieses Stoffes zur Reihe der Pseudoharnsäuren ergibt sich aus der Reduktion, die in allen Fällen — sowohl mit Natriumamalgam und Wasser, wie mit Jodwasserstoff — Pseudoharnsäure liefert; ferner daraus, daß er, wie fast alle Pseudoharnsäurederivate, unter Zersetzung und tiefer Rotfärbung schmilzt; und schließlich daraus, daß es gelang, den gleichen

Digitized by Google

Stoff aus Pseudoharnsäure und Methylalkohol unter dem Einflusse von Chlor zu erhalten.

5-Methoxypseudoharnsäure wurde durch mehrstündiges Kochen ihrer Lösung in Eisessig zu *Harnsäureglykolmethylhalbäther* (V) isomerisiert, der bei Reduktion

V



mit Jodwasserstoff Hydantoin lieferte und sich dadurch als naher Verwandter des Harnsäureglykols erwies. In der Reihe der 3,7-Dimethylharnsäure ist schon früher ein entsprechender Halbäther beschrieben[1]) worden, der sich durch einen bemerkenswerten Grad von Beständigkeit und Bildungsfreudigkeit auszeichnete, so daß er aus dem Volläther bei allen Versuchen der Verseifung sofort entstand, während in dem vorliegenden Beispiele ebenso wie in einigen später zu beschreibenden Beispielen stets erst die Alkoxypseudoharnsäure als Zwischenprodukt gebildet wurde.

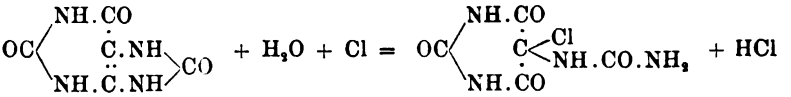
Die eben beschriebene Überführung des Harnsäureglykoldimethyläthers in das Methoxylderivat der Pseudoharnsäure erklärt das Verhalten des Harnsäureglykoldimethyläthers bei der Reduktion, das ohne diese Kenntnis zunächst sehr auffällig schien. Durch Reduktion mit Jodwasserstoff wurde nämlich Pseudoharnsäure erhalten. Der Mechanismus dieser Reaktion ist zweifellos der, daß Jodwasserstoff zunächst als starke Säure — ebenso wie Chlorwasserstoff — verseift und aufspaltet, wobei, wie eben beschrieben wurde, 5-Methoxypseudoharnsäure entsteht, die dann in der ebenfalls schon erwähnten Weise zu Pseudoharnsäure reduziert wird. Ganz anders wirkt Natriumamalgam und Wasser auf Harnsäureglykoläther: es werden einfach die zwei Methoxyle herausgenommen; und Harnsäure entsteht.

---

[1]) H. Biltz u. P. Damm, diese Annalen **406**, 25, 42 (1914).

Digitized by Google

Der zweite Teil der Arbeit befaßt sich mit *Abkömmlingen der Pseudoharnsäure.* In Pseudoharnsäure ist das in Stellung 5 stehende Wasserstoffatom reaktionsfähig und kann glatt durch Chlor ersetzt werden, wenn man Chlor in ein Gemisch von Pseudoharnsäure und Eisessig leitet. Derselbe Stoff entsteht bei Einwirkung von Chlor auf ein Gemisch von Harnsäure und Eisessig, dem 1 Mol. Wasser zugesetzt ist. So wird er am bequemsten hergestellt.

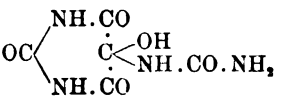


Wird das Wasser weggelassen, so erfolgt überhaupt keine Einwirkung; dagegen entsteht *Alloxan*, wie in der nächstfolgenden Abhandlung gezeigt ist, wenn mehr als 3 Mole Wasser hinzugesetzt werden.

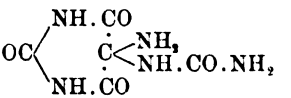
5-Chlorpseudoharnsäure krystallisiert mit 1 Mol. Eisessig, das ihr nicht entzogen werden konnte. Mit Methylalkohol oder mit Äthylalkohol setzt sie sich glatt zu 5-Alkoxypseudoharnsäuren um. Mit Jodwasserstoff oder salzsaurer Stannochloridlösung wurde sie zu Pseudoharnsäure reduziert. Dadurch ist ein Weg geschaffen, Harnsäure direkt in Pseudoharnsäure überzuführen, der präparativ vor der Darstellung über Uramil wesentliche Vorteile bietet.

Sehr eigenartig verhält sich 5-Chlorpseudoharnsäure gegen Wasser. Wir haben bei unseren Untersuchungen in der Harnsäurereihe bisher nirgends wieder ähnliches gefunden. Ohne daß Lösung erfolgt, wird nämlich Chlor durch Hydroxyl ersetzt, so daß *5-Oxypseudoharnsäure* (VI) entsteht. Ihre Zugehörigkeit zur Reihe der Pseudoharnsäuren zeigt sich schon beim Schmelzen, das unter tiefer

VI



VII

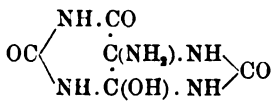


Digitized by Google

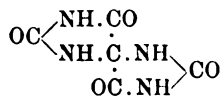
Rötung erfolgt: und weiter darin, daß der Stoff durch Natriumamalgam, durch Jodwasserstoff und sogar schon durch Kaliumjodidlösung zu Pseudoharnsäure reduziert wird. Dies eigentümliche Verhalten gegen Kaliumjodid erklärt zugleich, daß Chlorpseudoharnsäure mit Kaliumjodidlösung stets Jod frei macht, gleichgiltig ob man sie direkt in diese einträgt oder vorher mit Wasser umsetzt, während methylierte Chlorpseudoharnsäuren sich mit Wasser zu den entsprechend substituierten Harnsäureglykolen oder zu Abbauprodukten von ihnen umsetzen und dann nicht mehr auf Kaliumjodid einwirken. Ein weiterer Beweis für die gegebene Auffassung des Stoffes als 5-Oxypseudoharnsäure liegt in seinem Verhalten zu Alkoholen, wobei unter glatter Verätherung 5-Alkoxypseudoharnsäuren entstehen.

Der dritte Teil dieser Arbeit befaßt sich mit *stickstoffreicheren Abkömmlingen der Pseudoharnsäure*, die ebenfalls wie die 5-Oxypseudoharnsäure bisher völlig isoliert dastehen. Ammoniak setzt sich nämlich mit 5-Oxypseudoharnsäure glatt zu *5-Aminopseudoharnsäure* (VII) um. Als schwache Base bildet diese mit starken Säuren Salze. Anderseits ist sie auch Säure; untersucht wurde das Ammoniumsalz. Beim Aufnehmen mit wäßriger Ammoniaklösung erfolgt Ringschluß zu *4-Oxy-5-amino-4,5-dihydroharnsäure* (VIII); und diese erleidet beim Erwärmen mit starker Salzsäure eine der Pinakolinumlagerung ähnliche Umlagerung zu *Spiro-5,5-dihydantoin* (IX).

VIII



IX

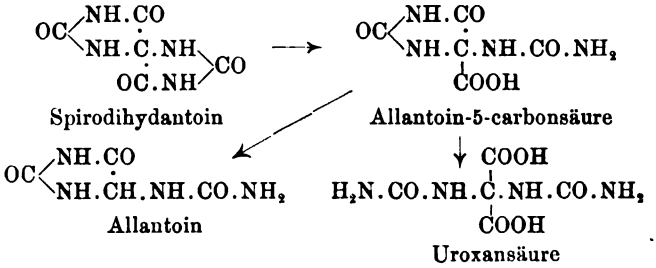


Dies Spirodihydantoin ist als Muttersubstanz des Hypokaffeins (1,7,9-Trimethyl-spiro-5,5-dihydantoin)[1]) und der Oxytetramethylharnsäure (1,3,7,9-Tetramethyl-spiro-5,5-

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 282 (1911).

Digitized by Google

dihydantoin)[1]) sehr interessant. Sein Abbau verläuft dem Abbaue der eben genannten Abkömmlinge entsprechend. Während es gegen saure Reagenzien bemerkenswert beständig ist, wird es durch Bariumhydroxyd glatt zu Allantoin abgebaut. Durch starke Kalilauge kann es in Uroxansäure übergeführt werden. Als Zwischenprodukt ist bei beiden Umsetzungen Allantoin-5-carbonsäure anzunehmen.



Diese Erfahrungen werfen Licht auf den Vorgang der Oxydation von Harnsäure in alkalischer Lösung, die je nach den Bedingungen entweder zu Allantoin oder zu Uroxansäure führt. Als gemeinsames, aber sehr unbeständiges Zwischenprodukt ist nach unserer Meinung die eben erwähnte Allantoincarbonsäure anzunehmen, die in verdünnt alkalischer Lösung unter Hydrolyse Kohlensäure verliert und Allantoin liefert, in stark alkalischer Lösung aber zu Uroxansäure aufgespalten wird. Ein experimenteller Beleg hierfür konnte allerdings nicht geliefert werden; wenigstens gelang es uns bei zahlreichen Versuchen nicht, Allantoincarbonsäure in den Oxydationslösungen von Harnsäure nachzuweisen, sondern nur ihre genannten Umsetzungsprodukte. Spirodihydantoin kommt als Zwischenstoff jedenfalls nicht in Betracht, da es dazu zu beständig ist. Eine ganz andere Frage ist die, ob der Mechanismus der Oxydation der vier Monomethylharnsäuren dem der Harnsäure gleich ist, wie man a priori annehmen sollte und bisher wohl auch

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 282 (1911).

Digitized by Google

stets angenommen hat. Wir neigen zu der Ansicht, daß das nicht der Fall ist und stützen uns dabei auf die ausführlichen Untersuchungen von E. Fischer u. Fr. Ach[1]). In der Tat können sich, wie wir aus den älteren Untersuchungen E. Fischers wissen, und wie unsere neueren Untersuchungen vielfach wieder gezeigt haben, Harnsäure und ihre Methylderivate und diese wieder je nach der Zahl der Methyle und ihrer Stellung bei den allerverschiedensten Umsetzungen ganz verschieden verhalten. Jedenfalls sind weitere Untersuchungen zur völligen Klärung erforderlich, für die das eben Beschriebene zum Teil den Weg weist.

Ebenso wie Ammoniak wirken primäre und sekundäre Amine auf 5-Oxypseudoharnsäure. 5-Aminopseudoharnsäure und die 5-Alkaminopseudoharnsäuren lassen sich durch Jodwasserstoff oder salzsaure Stannochloridlösung leicht zu Uramil und seinen 7-Alkylderivaten reduzieren, wobei die offene Harnstoffkette abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt wird. Diese Umsetzung beweist den Platz der Amino- bzw. Alkaminogruppe. Zugleich ist sie als Weg zur Herstellung einiger substituierter Uramile auch präparativ zu empfehlen. Besonders zu bemerken ist, daß es so gelang, das schon mehrfach, bisher aber stets vergeblich gesuchte 7,7-Dimethyluramil zu erhalten.

Bemerkenswert ist ein Unterschied der 5-Aminopseudoharnsäure und der 5-Alkaminopseudoharnsäuren. Bei den letzteren ist es uns nämlich trotz vieler Bemühungen bisher nicht geglückt, die Ringschließung zu 4-Oxy-5-alkaminodihydroharnsäuren herbeizuführen. Mit Ammoniak oder Alkaminen gaben sie nur Salze, die sich beim Ansäuern unter Rückbildung der Alkaminopseudoharnsäure leicht zerlegten. Wir sehen in dieser Ver-

[1]) E. Fischer u. Fr. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. 32, 2745 bis 2749 (1899).

Digitized by Google

schiedenheit keinen Grund, an der Formel der 4-Oxy-5-aminodihydroharnsäure zu zweifeln.

Die Bildung von 4-Oxy-5-aminodihydroharnsäure aus 5-Aminopseudoharnsäure entspricht sowohl in den Reaktionsbedingungen als auch rein formal der in dieser und den folgenden Abhandlungen durch mehrere Beispiele belegten Bildung von Harnsäureglykolhalbäthern aus 5-Alkoxypseudoharnsäuren.

In einem vierten Abschnitte ist der *Kaffolidabbau der Harnsäure* beschrieben, dessen Durchführung besondere Mühe machte. Jahrelang haben wir uns damit immer wieder abgequält, bis die inzwischen gesammelten Erfahrungen schließlich ermöglichten, die leicht löslichen und diffizilen Stoffe zu fassen. Wir legten auf Kenntnis des einfachsten Kaffolids besonderen Wert, nachdem sich gezeigt hatte, daß seine Methylderivate wichtige Abbauprodukte der entsprechenden Harnsäuren und einiger methylierter Xanthine sind.

Als Ausgangsmaterial wurde das Harnsäureglykol[1]) gewählt. Schon bald nach seiner Entdeckung hatten wir versucht, es in sein nächstes Abbauprodukt, nämlich 5-Oxyhydantoylharnstoff, überzuführen, und hatten durch Erwärmen seiner wäßrigen Lösung ein amorphes Produkt erhalten, das nach Herstellung und Analyse und nach einigen Umsetzungen der gesuchte Stoff zu sein schien. Ein sicherer Beweis war, wie wir schon damals hervorhoben, nicht erbracht; namentlich war es nicht gelungen, den Stoff in Kaffolid überzuführen. In der Tat haben unsere jetzigen Untersuchungen uns gezeigt, daß der Abbau auf die angegebene Weise viel weiter geht: man erhält ein stark verunreinigtes 5-Oxyhydantoylamid, das fast die gleiche prozentische Zusammensetzung wie Oxyhydantoylharnstoff besitzt.

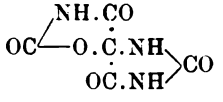
---

[1]) H. Biltz u. M. Heyn, Ber. d. d. chem. Ges. **45**, 1677 (1912); **47**, 459 (1914).

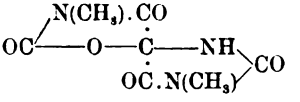
Digitized by Google

Neuere Versuche haben ebensowenig zum Oxyhydantoylharnstoff geführt wie die alten. Bei ihnen wurde gelegentlich ein schön krystallisierender Stoff entdekt, der sich als *alloxansaurer Harnstoff*, $C_5H_6O_5N_4$, H_2O, aufklären ließ. Er bildete sich beim Erhitzen einer Lösung von Harnsäureglykol in salzsäurehaltigem Wasser und konnte aus den Einzelstoffen synthetisch erhalten werden.

Wurde aber Harnsäureglykol in starker Kalilauge gelöst, die Lösung nach kurzer Zeit angesäuert und ausgeäthert, so ließ sich aus der ätherischen Lösung ein in



Kaffolid



Isoapokaffein

den meisten Lösungsmitteln sehr leicht löslicher Stoff in guter Ausbeute gewinnen, der sich als das gesuchte *Kaffolid* herausstellte.

Kaffolid gab mit Silberoxyd ein Di-silbersalz, das mit Jodmethyl in *Isoapokaffein* [1]) überging. Im Einklange mit der Formel werden also die zwischen zwei Carbonylen stehenden und deshalb reaktionsfähigen Imine in Stellung 3 und 7 methyliert. Zugleich ist der Übergang in ein wohlbekanntes Kaffolidderivat ein Beweis dafür, daß wir es in der Tat mit der Muttersubstanz der Kaffolide zu tun haben.

Beim Erwärmen seiner wäßrigen Lösung ging Kaffolid unter Abspaltung eines Mols Kohlensäure in *5-Oxyhydantoylamid* über. Bei sorgfältiger Einhaltung bestimmter Bedingungen ließ sich die Umsetzung so leiten, daß der leicht zersetzliche Stoff ziemlich rein gewonnen werden konnte, so daß er durch Krystallisation vollkommen zu reinigen war. Oxydation führte ihn in Parabansäure, Reduktion in Hydantoin über.

---

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **46**, 3407 (1913).

Digitized by Google

Beschreibung der Versuche.

I. Glykoläther der Harnsäure und ihr Abbau.

Die Harnsäure in ihre Glykoläther überzuführen machte größere Schwierigkeiten als die gleiche Reaktion bei vielen methylierten Harnsäuren. Erst nach zahlreichen Mißerfolgen glückte es, die Bedingungen festzustellen, unter denen die Umsetzung glatt verläuft. Wurde wesentlich davon abgewichen, so sank die Ausbeute; oder es kamen hoffnungslose Schmieren; oder das Reaktionsgemisch flammte bei der Chlorierung auf und zerstörte unter Explosion das Gefäß. Eine scheinbar unwesentliche Anordnung verhinderte solche Explosionen völlig: das Einleitungsrohr für Chlor durfte nicht bis zum Boden des Kolbens, in dem die Umsetzung stattfand, reichen, sondern mußte etwa 1 cm von ihm entfernt enden. Es wurde in dieser Lage durch einen Kork gehalten, mit dem der Kolben verschlossen war, und der seitlich einen Ausschnitt trug, durch den die Gase entweichen konnten.

Harnsäureglykoldimethyläther.

20 g reine Harnsäure wurden mit 100 ccm Methylalkohol in einer Reibschale verrieben, und das Gemisch mit weiteren 40 ccm Methylalkohol in einen Viertelliter-Erlenmeyerkolben gespült. In der eben beschriebenen Weise wurde unter dauerndem, starkem Umschütteln und Kühlen mit Wasser Chlor in schnellem Strome eingeleitet. Die Temperatur durfte dabei nicht über 15° steigen. Die Umsetzung war regelmäßig nach 10 bis 15 Minuten beendigt: die milchig trübende Harnsäure war verschwunden, die Flüssigkeit hatte sich geklärt und hatte eine gelbe Farbe angenommen; und am Boden lag eine schwere, vielfach zu Krusten vereinigte Masse, die sich unter dem Mikroskope als aus Büscheln von Krystallnädelchen zusammengesetzt erwies. Unnötig langes Chlorieren ist zu vermeiden. Nun wurde der Chlorstrom abgestellt, und 100 ccm entwässerter Äther

Digitized by Google

zugegeben, worauf die Krystallabscheidung zunahm. Nach halbstündigem Stehenlassen in Eis wurde abgesaugt, mit entwässertem Äther gut ausgewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet.

So wurden rund 24,5 g (90 Proz. der berechneten Menge) eines schneeweißen Präparates erhalten in Gestalt kurzer, feiner Nädelchen. Der Stoff löste sich leicht in kochendem Wasser (Löslichkeit etwa 15), Alkohol und Methylalkohol (Löslichkeit etwa 12); schwerer in Essigester, Chloroform; und nicht in Äther. Er schmolz bei etwa 200° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung; schon bei 120—130° zersetze er sich stark, wenn er längere Zeit, gleichgültig ob bei Atmosphärendruck oder bei Unterdruck, erhitzt wurde. Es gelang nicht, ihm auf diese Weise ein Mol Methylalkohol zu entziehen und eine 5-Methoxyisoharnsäure zu erhalten; ebensowenig durch Erhitzen mit Eisessig, wobei nur Schmieren entstanden.

0,1889 g gaben 0,2508 CO_2 und 0,0883 H_2O.
0,1146 g „ 24,4 ccm Stickgas bei 17° und 753 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_{10}O_5N_4$	Gef.
C	36,5	36,2
H	4,4	5,2
N	24,4	24,5

Es machte zuerst Schwierigkeiten, den Stoff umzukrystallisieren, da dabei größere Verluste auftraten. Aus kochendem Wasser wurde auch bei vorsichtigem Arbeiten kaum $^2/_3$ wiedergewonnen, und zwar in Gestalt vierseitiger Prismen mit rechteckigem Querschnitte. Schließlich erwies sich folgende Methode als am besten.

50 g Harnsäureglykoldimethyläther wurden in 500 ccm siedenden Methylalkohol eingetragen, die Lösung filtriert und noch warm nach und nach mit 300 ccm Äther unter Umrühren versetzt. Dabei erfolgte Krystallisation. Nach völligem Abkühlen wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. So wurden lange feine Nadeln erhalten. Ausbeute 40 g, d. h. 80 Proz. Schmelzp. bei 202—203° (k. Th.)

Digitized by Google

unter Aufschäumen und Rötung, wenn mäßig stark erhitzt wird.

Zur Darstellung des Harnsäureglykoläthers kann auch *rohe* Harnsäure verwandt werden. Man erhält in 80—90 Proz. Ausbeute Präparate von gleichen Eigenschaften und gleicher Zusammensetzung, die aber schwach bräunlich gefärbt sind.

0,1877 g gaben 0,2498 CO_2 und 0,0861 H_2O.
0,1131 g „ 24,6 ccm Stickgas bei 17° und 744 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_{10}O_5N_4$	Gef.
C	36,5	36,3
H	4,4	5,1
N	24,4	24,7

Beim Einengen einer Lösung von 10 g Harnsäureglykoldimethyläther in 50 ccm 20prozentiger Salzsäure auf siedendem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallabscheidung, Abkühlen und Absaugen wurde 1,1 g *Alloxantin* erhalten. Derbe Rhomboeder. Zersetzungsp. 253 bis 255° (k. Th.). Alloxantin äußert schon bei Zimmertemperatur auf wäßrige Silbernitratlösung eine starke Reduktionswirkung: dabei scheidet sich Silber mikrodendritisch aus.

Reduktion von Harnsäureglykoläther mit Natriumamalgam. Ein Gemisch von 1 g Harnsäureglykoldimethyläther in 20 ccm Wasser wurde mit 5 g Natriumamalgam kräftig geschüttelt, bis — in einigen Minuten — alles in Lösung gegangen war. Gelegentlich schied sich dabei etwas harnsaures Natrium aus. Beim Ansäuern mit Salzsäure kam 0,3 g *Harnsäure.* Harnsäure ließ sich leicht erkennen durch Auflösen einer Probe in wenig konz. Schwefelsäure bei 40—50° und Eintropfen der Lösung in Wasser. Dabei kamen charakteristische, dünne, rechteckige Blättchen, deren längere Seiten häufig etwas nach innen gekrümmt waren.

Reduktion von Harnsäureglykoläther mit Jodwasserstoff. 5 g Harnsäureglykoldimethyläther wurden mit 25 g rauchender Jodwasserstoffsäure (Dichte 1,96) auf siedendem Wasserbade reduziert. Die Lösung wurde mit wenig

Digitized by Google

Phosphoniumjodid entfärbt und dann in 50 ccm Wasser gegossen. Es schieden sich 2 g *Pseudoharnsäure* ab, 50 Proz. der berechneten Menge. Pseudoharnsäure konnte erkannt werden an der Form der Kryställchen, die aus Wasser kamen: sichel- bis halbmondförmige Blättchen. Im Schmelzpunktröhrchen rötete sie sich von etwa 190° ab; zwischen 245—255° (k. Th.) fand Entfärbung statt, und oberhalb 260° (k. Th.) begann langsame Zersetzung und Bräunung, ohne daß ein bestimmter Zersetzungspunkt zu beobachten war. Auch konnte sie durch Kochen mit der fünfhundertfachen Gewichtsmenge 20prozentiger Salzsäure leicht und quantitativ in Harnsäure übergeführt und als solche identifiziert werden; es kamen die oben beschriebenen dünnen, rechteckigen Täfelchen von Harnsäure.

Es gelang trotz vieler Versuche nicht, den *Harnsäureglykoldiäthyläther* in entsprechender Weise aus Harnsäure, Alkohol und Chlor zu erhalten. Bei Zimmertemperatur trat die Harnsäure nur wenig in Reaktion. Bei etwas erhöhter Temperatur löste sie sich. In jedem Falle überwog aber die Einwirkung des Chlors auf den Alkohol; und aus den nach Chloral riechenden Schmieren war nichts Festes zu isolieren. Auch nicht, als versucht wurde, die Nebenreaktion durch Verdünnen mit Chloroform zurückzudrängen.

5-Methoxyhydantoin-5-carbonsäuremethylester.

Einen eigenartigen Abbau, der an den Kaffolidabbau erinnert, erlitt Harnsäureglykoldimethyläther durch kochende methylalkoholische Chlorwasserstoffsäure. Es wurde ein Stoff $C_6H_8O_5N_2$ erhalten, der sich leicht zu Hydantoin reduzieren ließ, und den wir darum und unter Berücksichtigung seiner Bildung als Methoxyhydantoincarbonsäuremethylester auffassen. In der zweitfolgenden Arbeit über Alloxansäure wird auf ihn zurückgekommen.

Digitized by Google

10 g Harnsäureglykoldimethyläther wurden nach und nach in 50 ccm Methylalkohol, der mit Chlorwasserstoff gesättigt war und auf freier Flamme kochte, eingetragen. Die klare Lösung wurde unter Absaugen der Dämpfe auf etwa 20 ccm und dann bei Unterdruck auf dem Wasserbade weiter bis zum Sirup eingekocht.

Der Sirup wurde in 15 ccm Wasser von 80—90° gelöst. Beim Abkühlen des Filtrates kamen Krystalle. Ausbeute 4 g. Umkrystallisieren aus Essigester gab derbe Prismem mit domatischem Ende; vielleicht noch besser krystallisiert man aus wenig Wasser von 80—90° um, wobei derbe, zu Büscheln vereinigte Krystallnadeln kommen. Schmelzp. 135—137° (k. Th.) ohne Zersetzung.

0,1691 g gaben 0,2369 CO_2 und 0,0676 H_2O.
0,1129 g „ 15,4 ccm Stickgas bei 18° u. 746,5 mm Druck.
0,1243 g „ in 20,7 g Eisessig 0,112° Erniedrigung.
0,2571 g „ „ 20,7 g „ 0,250° „

	Ber. für $C_6H_8O_5N_2$	Gef.	
C	38,3	38,2	—
H	4,3	4,5	—
N	14,9	15,5	—
Mol.-Gew.	188	210	194

Der Stoff löste sich in siedendem Wasser äußerst leicht, erlitt beim Kochen der Lösung aber Zersetzung: wenigstens krystallisierte beim Abkühlen der Lösung nichts mehr aus; beim Einengen der Lösung im Vakuumexsiccator hinterblieb eine Schmiere. Auch in siedendem Methylalkohol löste der Stoff sich sehr leicht (Löslichkeit etwa 50); leicht in Essigester (Löslichkeit etwa 12).

Es gelang nicht, bei Verwendung von mit Chlorwasserstoff gesättigtem Äthylalkohol statt des Methylalkohols, einen entsprechenden Äthylester zu erhalten.

Reduktion zu Hydantoin. 1 g 5-Methoxyhydantoincarbonsäuremethylester wurde mit 10 g konz. Jodwasserstoffsäure und etwas Phosphoniumjodid auf dem Wasserbade reduziert. Die farblose Lösung wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade vorsichtig eingedampft, und der sirupöse Rückstand aus 30—40 ccm siedendem Alkohol

Digitized by Google

krystallisiert. Kühlen des Filtrates mit Eis lieferte 0,4 g Hydantoin, d. h. 75 Proz. der berechneten Menge. Schmelzp. 220° (k. Th.); ebenso lag der Mischschmelzpunkt.

5-Methoxypseudoharnsäure.

10 g Harnsäureglykoldimethyläther lösten sich bei kräftigem Schütteln binnen einiger Minuten in 15 ccm konz. Salzsäure. Bald setzte Krystallabscheidung ein, und schließlich entstand ein dicker Krystallbrei. Nach Zugabe von 50 ccm Wasser wurde gekühlt und nach etwa 1 Stunde filtriert, dann mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausbeute 7,5 g, d. h. 80 Proz. der berechneten Menge. Derbe Rhomboeder. Der Stoff konnte aus warmem Wasser umkrystallisiert werden. Schmelzp. 202—204° (k. Th.) unter Aufschäumen und der für Pseudoharnsäurederivate charakteristischen Rötung. In organischen Lösungsmitteln löste sich der Stoff sehr schwer oder gar nicht; in Wasser nur wenig. Die Löslichkeit in kochendem Wasser betrug etwa 5.

0,1860 g gaben 0,2260 CO_2 und 0,0647 H_2O.
0,1233 g „ 27,8 ccm Stickgas bei 16° und 756 mm Druck.

	Ber. für $C_6H_8O_5N_4$	Gef.
C	33,3	33,1
H	3,7	3,9
N	25,9	26,1

Bei vorsichtigem Erwärmen unter Unterdruck zersetzte sich der Stoff langsam schon weit unterhalb des oben angeführten Zersetzungspunktes.

Reduktion mit Natriumamalgam. Ein Gemisch von 2 g 5-Methoxypseudoharnsäure und 10 ccm Wasser wurde mit 5 g Natriumamalgam geschüttelt, bis alles gelöst war. Dabei wurde etwas Wärme frei. Beim Ansäuern der wäßrigen Lösung schieden sich 0,4 g Pseudoharnsäure ab, die in der oben angeführten Weise erkannt wurde.

Reduktion mit Jodwasserstoff. 5-Methoxypseudoharnsäure wurde mit rauchender Jodwasserstoffsäure auf dem

Digitized by Google

Wasserbade so, wie oben beschrieben ist, reduziert. Beim Eingießen der Lösung in Wasser fiel 50 Proz. der berechneten Menge Pseudoharnsäure aus.

4-Oxy-5-methoxy-4,5-dihydroharnsäure
(Harnsäureglykolmethylhalbäther).

Ein Gemisch von 5 g 5-Methoxypseudoharnsäure und 50 ccm Eisessig wurde 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Die meist rötliche Lösung wurde auf freier Flamme auf etwa die Hälfte eingekocht und dann gut gekühlt, worauf Krystallabscheidung einsetzte. Absaugen gab 3,5 g. Derbe Prismen mit schiefer Endfläche. Zum Umkrystallisieren eignete sich Methylalkohol. Schmelzp. 202 bis 203° (k. Th.) unter mäßiger Zersetzung und sehr schwacher Gelbfärbung, während das Ausgangsmaterial unter Aufschäumen und sehr starker Rötung schmolz.

0,1753 g gaben 0,2123 CO_2 und 0,0713 H_2O.
0,1176 g „ 27,2 ccm Stickgas bei 22° und 754 mm Druck.

	Ber. für $C_6H_8O_5N_4$	Gef.
C	33,3	33,0
H	3,7	4,5
N	25,9	26,0

Der Stoff löste sich in allen Lösungsmitteln leichter als die 5-Methoxypseudoharnsäure.

In noch etwas besserer, zuweilen bis 90 Proz. steigender Ausbeute erhielt man den gleichen Stoff beim Lösen von 5-Methoxypseudoharnsäure in möglichst wenig konz. Ammoniaklösung, 1—2 Minuten dauerndem Kochen der Lösung und Ansäuern mit Salzsäure.

Reduktion zu Hydantoin. Zum Beweise der Konstitution wurde eine Probe mit Jodwasserstoff reduziert. Während 5-Methoxypseudoharnsäure dabei in Pseudoharnsäure übergeht, entsteht hier, wie auch sonst aus Harnsäureglykolhalbäthern, das entsprechende Hydantoin.

2 g Harnsäureglykolmethylhalbäther wurden in bekannter Weise mit 10 g konz. Jodwasserstoffsäure und wenig Phosphoniumjodid auf dem Wasserbade reduziert.

Digitized by Google

Beim Eindampfen unter Unterdruck auf dem Wasserbade blieb ein Sirup, aus dessen konz.-alkoholischer Lösung 0,7 g Hydantoin auskrystallisierten. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol schmolz es bei 220° (k. Th.); ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit reinem Hydantoin.

II. 5-Chlorpseudoharnsäure und 5-Oxypseudoharnsäure.

5-Chlorpseudoharnsäure.

Zahlreiche Versuche, die unternommen wurden, um Harnsäure mit Chlor zu einer 5-Chlorisoharnsäure oder zu einer 5-Chlorpseudoharnsäure umzusetzen, blieben trotz Verwendung verschiedener organischer Stoffe als Lösungsmittel ohne jeden Erfolg. Die Harnsäure änderte sich nicht; so z. B. nicht, als in ein siedendes Gemisch von Harnsäure und Chloroform stundenlang Chlor geleitet wurde; oder als Eisessig verwandt wurde. Ganz anders war das Bild, wenn dem Eisessig Wasser zugesetzt wurde. Wie in der folgenden Arbeit mitgeteilt ist, entsteht beim Einleiten von Chlor in ein warmes Gemisch von 1 Mol. Harnsäure, Eisessig und 5 Mol. Wasser sehr glatt Alloxanmonohydrat. Wird aber 1 Mol. Wasser zugesetzt, und bei etwa 10° Chlor eingeleitet, so entsteht *5-Chlorpseudoharnsäure.* Dies verschiedene Verhalten von Harnsäure unter ähnlichen Verhältnissen ist recht interessant. Die Aufklärung der zuletzt genannten Umsetzung machte uns besondere Schwierigkeit, weil die Chlorpseudoharnsäure sich mit einer Molekel Krystalleisessig ausscheidet und diese recht festhält; und weil sie der erste Repräsentant dieser Gruppe von Harnsäure-Chlorderivaten war. Erst später wurden in ähnlicher Weise andere Chlorpseudoharnsäuren erhalten, die ein oder mehrere Methyle in der Molekel enthielten; von diesen krystallisierten einige ohne Krystallösungsmittel aus.

Zur Herstellung von 5-Chlorpseudoharnsäure wurden 10 g reine Harnsäure in einer Reibschale mit 80 ccm

Digitized by Google

Eisessig und 1 ccm Wasser sorgfältig verrieben. Diese milchige Mischung wurde in einem $^1/_4$-Liter-Erlenmeyerkolben, der durch einen Kork mit einem Gaseinleitungsrohre und einem Chlorcalciumrohre verschlossen werden konnte, mit kaltem Wasser, das einige Stücke Eis enthielt, gekühlt. Unter andauerndem Umschütteln wurde Chlor in kräftigem Strome eingeleitet. Dabei wurde die Temperatur auf etwa 10° erhalten. Nach etwa 20 bis 30 Minuten sah man an der Wandung Streifenbildung, die auf Abscheidung des Umsetzungsproduktes beruhte. In einigen weiteren Minuten verdickte sich der Inhalt des Kolbens stark. Der Fortgang der Umsetzung war unter dem Mikroskope gut zu verfolgen: solange noch Harnsäure vorhanden war, sah man ihre derben, unregelmäßigen Stückchen deutlich sich von der Masse von Nädelchen oder Krystallfasern der Chlorpseudoharnsäure abheben. Manchmal trat die eben erwähnte Verdickung schon nach 20 Minuten ein; meist dauerte es 30 und zuweilen bis zu 40 Minuten. Nun wurde das Einleiten von Chlor unterbrochen. Bei 1- bis höchstens 2stündigem Stehen der Masse setzten sich auch die letzten Anteile von Harnsäure völlig um, und man sah dann unter dem Mikroskope ein einheitliches Bild. Sobald das der Fall war, wurde der dicke Brei mit etwas Eisessig verdünnt, in einem großen Büchnertrichter auf einer Scheibe gut durchlässigen Filtrierpapiers — nicht Hartfiltrierpapier — schnell abgesaugt[1]), mit wenig Eisessig und dann reichlich mit entwässertem Äther gewaschen und kurze Zeit im Vakuumexsiccator getrocknet. Hartfiltrierpapier eignete sich weniger, da das Filtrieren damit zu lange dauerte, und die Masse währenddessen Feuchtigkeit anzog. Aus dem gelben Filtrate fiel auf Zusatz von Äther

[1]) Es ist zweckmäßig, beim Absaugen eine Flasche mit Natriumthiosulfatlösung einzuschalten, damit man nicht durch die aus der Wasserleitung aufsteigenden Dämpfe chlorhaltiger Produkte belästigt werde; namentlich, wenn größere Mengen Harnsäure auf einmal verarbeitet werden.

Digitized by Google

eine schmierige Masse, die größtenteils aus Alloxan bestand. Es sei bemerkt, daß es nicht empfehlenswert ist, den dicken Krystallbrei vor dem Absaugen länger, als vorgeschrieben ist, stehen zu lassen; er wird sonst dünner, und die Ausbeute sinkt.

An Chlorpseudoharnsäure wurden rund 10 g erhalten, d. h. 60 Proz. der berechneten Menge. Im Äußeren erinnert sie an Kaffein: sehr dünne, lange, verfilzte Fasern oder Nädelchen von watteartigem Habitus. Sie war nicht hygroskopisch. Es gelang nicht, sie aus irgend einem Lösungsmittel unzersetzt umzukrystallisieren; jedesmal trat Zersetzung ein. Im Schmelzpunktröhrchen begann sie von 90° ab zu sintern und schmolz bei etwa 125° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung.

0,2031 g gaben 0,2225 CO_2 und 0,0616 H_2O und 0,0255 Cl.
0,4554 g verbrauchten nach Kjeldahl 67,1 ccm $^n/_{10}$-Natronlauge.

Ber. für $C_5H_5O_4N_4Cl, CH_3.COOH$		Gef.
C	29,9	29,9
H	3,2	3,4
N	20,0	20,6
Cl	12,6	12,6

Das eine Mol Krystalleisessig ließ sich weder durch Erhitzen bei Unterdruck noch durch Schütteln mit entwässertem Äther entfernen.

Aus roher Harnsäure wurde in gleicher Weise und fast derselben Ausbeute 5-Chlorpseudoharnsäure erhalten, die ebenso aussah, nur einen schwachen Stich ins Graubräunliche zeigte. Zu den meisten Umsetzungen konnten solche Präparate ebenso wie die farblosen Präparate verwandt werden.

Darstellung aus Pseudoharnsäure. In ein Gemisch von 5 g Pseudoharnsäure und 40 ccm Eisessig wurde unter Kühlung mit Wasser Chlor geleitet. Dabei löste sich die Pseudoharnsäure. Zuweilen begann schon vorher Abscheidung von Chlorpseudoharnsäure; in diesem Falle erkannte man das Ende der Umsetzung mit dem Mikroskope. Nach beendeter Krystallabscheidung wurde ab-

Digitized by Google

gesaugt und mit Äther gewaschen. Ausbeute etwa 60 Proz. der berechneten.

Reduktion von Chlorpseudoharnsäure mit Jodwasserstoff. 5 g 5-Chlorpseudoharnsäure wurden mit 25 g einer gesättigten Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig auf dem Wasserbade schwach erwärmt. Durch Zugabe von etwas Phosphoniumjodid und Zutropfen von wenig Wasser wurde frei gewordenes Jod gebunden, und die *Pseudoharnsäure* durch Eingießen der Lösung in 200 ccm Wasser gefällt. Nach einigen Stunden Stehens in der Kälte wurde abgesaugt. Ausbeute 2,8 g, d. h. 85 Proz. der berechneten Menge.

Reduktion von Chlorpseudoharnsäure mit Kaliumjodid. 5-Chlorpseudoharnsäure verhält sich gegen Kaliumjodidlösung anders als alle übrigen, bisher untersuchten Chlorpseudoharnsäuren. Während diese beim Eintragen in konz. Kaliumjodidlösung Jod in Freiheit setzen, nicht aber, wenn man sie vorher mit Wasser umgesetzt hat, macht 5-Chlorpseudoharnsäure in beiden Fällen Jod frei. Der Jodabscheidung entspricht Bildung von Pseudoharnsäuren. Das eigenartige Verhalten der Chlorpseudoharnsäure selbst erklärt sich dadurch, daß sie mit Wasser in 5-Oxypseudoharnsäure übergeht, die in Gegenwart von Mineralsäuren durch Kaliumjodidlösung zu Pseudoharnsäure reduziert wird, während die methylierten Chlorpseudoharnsäuren mit Wasser Glykole der betreffenden alkylierten Harnsäuren oder deren Abbauprodukte, wie Apokaffein, geben, die sich mit Kaliumjodid auch in Gegenwart von Chlorwasserstoff nicht umsetzen. Aus 2 g 5-Chlorpseudoharnsäure wurde durch Umsetzen mit konz. Kaliumjodidlösung 0,8 g Pseudoharnsäure erhalten.

Darstellung von Pseudoharnsäure direkt aus Harnsäure. Außer durch Jodwasserstoff und durch Kaliumjodid kann Chlorpseudoharnsäure, und zwar in bequemer Weise, durch salzsaure Stannochloridlösung zu Pseudoharnsäure reduziert werden. Man kann so in *einer* Operation Harnsäure in Pseudoharnsäure überführen, während man

Digitized by Google

bisher erst Uramil darstellen und mit Kaliumcyanat umsetzen mußte.

20 g reine Harnsäure wurden in der beschriebenen Weise mit einer Mischung von 160 ccm Eisessig und 2 ccm Wasser chloriert. Nach Beendigung der Umsetzung wurde unter Kühlung durch Eis zunächst $^1/_2$ Stunde lang Luft, die mit konz. Schwefelsäure getrocknet war, durchgesaugt, und nunmehr während weiteren Durchsaugens von Luft eine Lösung von 32 g krystallisiertem Stannochlorid in 65 ccm konz. Salzsäure in einigen Portionen zugegeben. Würde nicht gekühlt, so würde sich die Mischung dabei zu stark erwärmen. Nach einer weiteren $^1/_2$ Stunde wurde die Masse in ein Gemisch von 300 ccm Wasser und 30 ccm konz. Salzsäure gegossen, die Fällung nach einigen Stunden abgesaugt und mit verdünnter Salzsäure, Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 14 g Pseudoharnsäure, d. h. 63 Proz. der berechneten Menge. In gleicher Weise wurden aus 20 g roher Harnsäure 11,5 g Pseudoharnsäure, d. h. 52 Proz. der berechneten Menge, erhalten; abgesehen von einer schwachen Färbung nach Graugelb waren auch solche Präparate rein.

Überführung von Chlorpseudoharnsäure in 5-Methoxypseudoharnsäure. Beim Übergießen von 5 g Chlorpseudoharnsäure mit 20 ccm heißem Methylalkohol trat Umsetzung ein, ohne daß sichtbar Lösung erfolgte. Nach Abkühlen und einigem Stehenlassen wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausbeute 3,1 g; ber. 3,8 g. Das Präparat war in jeder Beziehung gleich mit den aus Harnsäureglykoldimethyläther erhaltenen Präparaten; auch in den Schmelzerscheinungen eines Gemisches beider.

0,1761 g gaben 0,2140 CO_2 und 0,0612 H_2O.
0,1317 g „ 29,5 ccm Stickgas bei 18° und 766 mm Druck.

	Ber. für $C_6H_8O_5N_4$	Gef.
C	33,3	33,1
H	3,7	3,9
N	25,9	26,1

5-Methoxypseudoharnsäure ließ sich auch aus Pseudoharnsäure und Chlor bereiten. In ein Gemisch von 2 g

Digitized by Google

Pseudoharnsäure und 20 ccm Methylalkohol wurde unter Kühlung durch Eiswasser Chlor in kräftigem Strome geleitet. Nach einigen Minuten war alles gelöst. Beim Kühlen der Lösung mit einem Gemische aus Eis und Kochsalz und Anreiben der Wandung schieden sich 1,8 g 5-Methoxypseudoharnsäure ab. Schmelzp. 202—204° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung. Ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit reiner Methoxypseudoharnsäure. Auch die Krystallform war bei beiden gleich.

Überführung von Chlorpseudoharnsäure in 5-Äthoxypseudoharnsäure. Als 5 g 5-Chlorpseudoharnsäure mit 20 ccm Äthylalkohol übergossen wurden, erfolgte ebenso wie mit Methylalkohol sofort Umsetzung. Die abgekühlte Mischung wurde abgesaugt, und der Filterinhalt mit Alkohol und Äther gewaschen. Die Ausbeute betrug 3,5 g, d. h. sie war fast quantitativ. Derbe Prismen mit dachförmigem Ende. Schmelzp. 227—228° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung.

0,1857 g gaben 0,2471 CO_2 und 0,0695 H_2O.
0,1140 g „ 24,4 ccm Stickgas bei 14° und 740 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_{10}O_5N_4$	Gef.
C	36,5	36,3
H	4,4	4,2
N	24,4	24,5

Die Löslichkeitsverhältnisse der Äthoxylverbindung glichen denen der Methoxylverbindung. Die Löslichkeit in siedendem Wasser betrug etwa 5; in kaltem Wasser war sie viel geringer. Der Stoff ließ sich bequem aus Wasser umkrystallisieren.

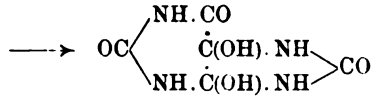
5-Oxypseudoharnsäure.

Wie in der Einleitung ausführlicher auseinandergesetzt ist, verhält sich 5-Chlorpseudoharnsäure Wasser gegenüber anders als alle übrigen, bisher bekannt gewordenen Chlorpseudoharnsäuren. Während diese mit Wasser sofort in das Glykol der betreffenden Harnsäure übergehen oder, falls das Glykol unbeständig ist, seine Abbauprodukte liefern, gibt 5-Chlorpseudoharnsäure ein

Digitized by Google

Isomeres des Harnsäureglykols. Seine Eigenschaften erweisen es als 5-Oxypseudoharnsäure. Mithin ist es ein Zwischenglied zwischen der Chlorpseudoharnsäure und dem Harnsäureglykole.

5-Chlorpseudoharnsäure 5-Oxypseudoharnsäure



Harnsäureglykol

Wie auch die Pseudoharnsäure schwerer als ihre Methylderivate, namentlich wenn sie Methyl in Stellung 7 tragen[1]), den Ringschluß zur Harnsäure erleidet, sind auch im vorliegenden Falle bei dem entsprechenden Ringschlusse der Oxypseudoharnsäure zum Harnsäureglykole größere Widerstände zu überwinden, denen wir es verdanken, daß die 5-Oxypseudoharnsäure überhaupt zu fassen gewesen ist.

10 g 5-Chlorpseudoharnsäure wurden in 50 ccm kaltes Wasser eingetragen. Ohne daß Wärme merkbar frei wurde, fand sofort Umsetzung statt: die Nädelchen zerfielen, und ein schweres Produkt sank zu Boden. Als nach einigen Minuten alles umgesetzt war, wurde *sofort* abgesaugt, einige Male mit Wasser und dann mit Alkohol und Äther ausgewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausbeute 6,5 g, d. h. 90 Proz. der berechneten Menge.[2]) Schmelzp. etwa 210° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung. Unter dem Mikroskope erwiesen sich unsere Präparate als sehr kleine, gewöhnlich ovale Blättchen, gleichgültig ob von reiner oder von roher Harnsäure ausgegangen war; nur sah das Präparat im letzteren Falle schwach gelblich aus und war leichter.

[1]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 568 (1897).

[2]) Bei zahlreichen Versuchen wurden aus 100 g reiner Harnsäure etwa 55—60 g Oxypseudoharnsäure, aus roher Harnsäure 53 bis 56 g Oxypseudoharnsäure erhalten.

Digitized by Google

0,1933 g gaben 0,2127 CO_2 und 0,0470 H_2O.
0,1382 g „ 34,4 ccm Stickgas bei 18° und 762 mm Druck.

	Ber. für $C_5H_6O_5N_4$	Gef.
C	29,7	30,0
H	3,0	2,7
N	27,8	28,8

Die Analyse stimmt nur mäßig, was verständlich ist, da das Präparat sich nicht durch Umkrystallisieren reinigen ließ.

5-Oxypseudoharnsäure löste sich in organischen Lösungsmitteln nicht auf. In kaltem Wasser löste sie sich sehr langsam, in siedendem sofort auf; dabei erlitt sie *Spaltung in Alloxan und Harnstoff.* Letzterer konnte aus der im Exsiccator zum Sirup eingeengten Lösung mit etwas konz. Salpetersäure als Harnstoffnitrat niedergeschlagen werden. Das Entstehen von Alloxan war weniger bequem zu beweisen. Wohl gab der Sirup sehr stark die Murexidreaktion. Als wir aber mit Schwefelwasserstoff Alloxantin fällen wollten, erhielten wir einen Stoff, der bei 190—200° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung schmolz und von Alloxantin verschieden war, aber durch mehrfaches Umkrystallisieren je aus der zehnfachen Menge siedenden Wassers in Alloxantin überging. Wahrscheinlich lag ein lockeres Anlagerungsprodukt von Alloxantin und Harnstoff vor, wie ein solches schon Hlasiwetz[1]) in Händen gehabt zu haben scheint. Allerdings konnten wir ebensowenig wie Mulder einen einheitlichen Stoff von bestimmter Zusammensetzung fassen. Immerhin erhielten wir Präparate, die dem unserigen glichen, als wir Schwefelwasserstoff in eine Lösung von 1 g Alloxantetrahydrat und 2 g Harnstoff in 20 ccm Wasser leiteten und die Fällung aus Wasser umkrystallisierten. Ausbeute 1 g. Oder als wir eine Lösung von Alloxantin und der vierfachen Gewichtsmenge Harnstoff in der zehnfachen Gewichtsmenge Wasser auskrystallisieren

[1]) Hlasiwetz, Jahresbericht 1856, 699; vgl. auch E. Mulder, Ber. d. d. chem. Ges. 6, 1011 (1873).

Digitized by Google

ließen. Die Zusammensetzung solcher Präparate weicht nicht weit von der eines Alloxantindihydrats ab.

0,1782 g gaben 0,1932 CO_2 und 0,0646 H_2O.
0,1373 g „ 22,2 ccm Stickgas bei 17° und 752 mm Druck.

	Ber. für $C_8H_6O_8N_4, 2H_2O$	Gef.
C	29,8	29,6
H	3,1	4,1
N	17,4	18,6

Hiernach scheint ein durch wenig Harnstoff verunreinigtes und dadurch in seinen Eigenschaften merklich geändertes Alloxantin vorzuliegen.

5-Oxypseudoharnsäure löst sich in konz. Salpetersäure; aus einer solchen Lösung scheidet sich bei kurzem Stehen Harnstoffnitrat in Kryställchen ab.

Überführung von Oxypseudoharnsäure in Harnsäureglykol. 5 g Oxypseudoharnsäure wurden mit 70 ccm Wasser von 45—50° auf einem mäßig warmen Wasserbade gelöst, und die Lösung bei der gleichen Temperatur langsam eingedunstet. Beim Mischen des hinterbleibenden Sirups mit wenig Wasser schieden sich 2 g Harnsäureglykolhalbhydrat ab.

Wenn etwas Brom zugegen ist, erfolgt die gleiche Umsetzung schon bei Zimmertemperatur. Ein Gemisch von 1 g 5-Oxypseudoharnsäure und 5 ccm Wasser wurde in einem Erlenmeyerkölbchen mit 3 g Brom versetzt. Nach 6 Stunden waren neben Oxypseudoharnsäure schon die derben Krystallprismen von Harnsäureglykol zu erkennen. Nach 20 Stunden war die Umsetzung beendet. Ausbeute 0,8 g Harnsäureglykolhalbhydrat vom Schmelzpunkt 165—168° (k. Th.) unter Aufschäumen, nachdem von 150° ab Rötung eingetreten war.

Die Bedingungen beider Versuche sind die gleichen wie die, bei denen nach früheren Erfahrungen[1]) Harnsäureglykol aus Alloxan und Harnstoff synthetisch entsteht. Wir folgern daraus, daß bei den eben mitgeteilten Versuchen kein einfacher Ringschluß der 5-Oxypseudoharn-

[1]) Vgl. H. Biltz u. M. Heyn, Ber. d. d. chem. Ges. **47**, 459 (1914).

Digitized by Google

säure zum Harnsäureglykole stattfindet, sondern daß zuerst eine Spaltung der 5-Oxypseudoharnsäure zu Alloxan und Harnstoff statthat, dem eine Synthese des Harnsäureglykols aus diesen folgt. Jedenfalls gelang es nicht, 5-Oxypseudoharnsäure durch Erhitzen mit Eisessig oder in ähnlicher Weise direkt in Harnsäureglykol überzuführen: bei solchen Versuchen fand Zersetzung statt.

Diese Erfahrungen sind von weitergehendem Interesse. Sie machen wahrscheinlich, daß ganz allgemein bei der Synthese von Harnsäureglykolen aus Alloxanen und Harnstoffen der Zusammentritt nicht an Stelle 5 des Alloxans beginnt, daß also 5-Oxypseudoharnsäuren nicht als Zwischenprodukte anzunehmen sind.

Reduktion von 5-Oxypseudoharnsäure mit Jodwasserstoff. 5 g 5-Oxypseudoharnsäure wurden mit 25 g rauchender Jodwasserstoffsäure (Dichte 1,96) auf siedendem Wasserbade reduziert. Nach Entfärben durch wenig Phosphoniumjodid wurde die Lösung mit 100 ccm Wasser verdünnt. Dabei schieden sich sofort 2,2 g *Pseudoharnsäure*, d. h. 50 Proz. der berechneten Menge, ab, die in der beschriebenen Weise erkannt wurde.

Reduktion von 5-Oxypseudoharnsäure mit Natriumamalgam. Beim Versetzen eines Gemisches von 5 g 5-Oxypseudoharnsäure und 20 ccm Wasser bei Zimmertemperatur mit 10 g Natriumamalgam trat unter Freiwerden von Wärme Lösung ein. Die wäßrige Lösung wurde vom Quecksilber abgegossen, mit Salzsäure angesäuert und kalt stehen gelassen. Es schieden sich 2,1 g *Pseudoharnsäure* aus.

Verhalten von 5-Oxypseudoharnsäure gegen Kaliumjodidlösung. Wie schon bei Besprechung der 5-Chlorpseudoharnsäure erwähnt wurde, wird 5-Oxypseudoharnsäure durch Kaliumjodid bei Gegenwart von etwas Mineralsäure verändert. Unter Jodabscheidung entsteht Pseudoharnsäure. Aus 2 g 5-Oxypseudoharnsäure wurde auf diese Weise 1 g Pseudoharnsäure erhalten und wie beschrieben identifiziert. Harnsäureglykol und die sonst

Digitized by Google

von uns geprüften Harnsäureglykole gaben diese Reaktion nicht. Wir sehen in diesem Verhalten einen Beweis dafür, daß unser Isomeres des Harnsäureglykols der Pseudoharnsäurereihe angehört und wirklich 5-Oxypseudoharnsäure ist.

Alkylierung von 5-Oxypseudoharnsäure zu 5-Methoxypseudoharnsäure. Ein Gemisch von 5 g 5-Oxypseudoharnsäure und 30 ccm Methylalkohol, der mit Chlorwasserstoff gesättigt war, wurde einige Minuten gekocht. Beim Abkühlen krystallisierte fast quantitativ 5-Methoxypseudoharnsäure aus, die in Krystallform, Schmelzerscheinungen und allen sonstigen Eigenschaften mit den oben beschriebenen Präparaten gleich war. Es wurden 5 g erhalten.

Die Verätherung gelingt schon ohne Säurezusatz mit Methylalkohol. 2 g 5-Oxypseudoharnsäure wurden in 40 ccm Methylalkohol durch 10 Minuten langes Kochen auf dem Wasserbade gelöst. Nach Erkalten wurden 1,8 g 5-Methoxypseudoharnsäure abfiltriert. Schmelzp. 202 bis 204° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung; Umkrystallisieren aus Wasser gab die bekannten Rhomboeder. Der Grund für die leichte Verätherung der 5-Oxypseudoharnsäure ist vielleicht darin zu suchen, daß das Präparat von 5-Oxypseudoharnsäure von seiner Darstellung her eine Spur Chlorwasserstoff enthält, die als Katalysator ausreicht.

Alkylierung von 5-Oxypseudoharnsäure zu 5-Äthoxypseudoharnsäure. Durch 10 Minuten langes Kochen von 5 g 5-Oxypseudoharnsäure und 50 g entwässertem Äthylalkohol wurden 4,8 g 5-Äthoxypseudoharnsäure erhalten. Derbe Prismen mit dachförmigem Ende, die bei 227 bis 228° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung schmolzen. Die Löslichkeit in kochendem Wasser betrug etwa 5; in den üblichen organischen Lösungsmitteln löste sich der Stoff kaum.

Digitized by Google

Es gelang nicht, in gleicher Weise den Propyl-, Benzyl-, Phenyläther herzustellen. Mit Propyl- und Benzylalkohol trat starke Verschmierung, mit Phenol aber keine Umsetzung ein.

Ebensowenig war es möglich, eine Acetylverbindung der 5-Oxypseudoharnsäure zu erhalten. Schon bei kurzem Kochen mit Essigsäureanhydrid fand, noch ehe alle 5-Oxypseudoharnsäure in Reaktion getreten war, weitgehende Zersetzung des gelösten Anteiles unter starker Rotfärbung statt.

III. 5-Aminopseudoharnsäure und verwandte Stoffe.

5-Aminopseudoharnsäure.

10 g 5-Oxypseudoharnsäure wurden mit 15—20 ccm Wasser zum dünnen Brei verrieben. Wurde dieser unter Umschütteln und Kühlung durch Eiswasser mit Ammoniaklösung bis eben zur deutlich alkalischen Reaktion versetzt, so verdickte sich die Masse dabei sehr stark. Durch Absaugen, Waschen mit wenig Wasser und dann mit Alkohol und Äther wurde das Umsetzungsprodukt in einer Ausbeute von 7,5—8,5 g gewonnen. Rechteckige oder quadratische Täfelchen, die oft verwittert erschienen. Schmelzp. 145—147° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung.

Der Stoff ließ sich nicht umkrystallisieren oder sonstwie reinigen. Deshalb sind an die Analysenwerte nicht zu hohe Anforderungen zu stellen.

0,1979 g gaben 0,1965 CO_2 und 0,0803 H_2O.
0,1934 g „ 0,1925 CO_2 „ 0,0739 H_2O.
0,1091 g „ 0,1081 CO_2 „ 0,0426 H_2O.
0,1348 g „ 36,2 ccm Stickgas bei 20° und 755 mm Druck.
0,0953 g „ 25,6 „ „ „ 17° „ 756 mm „
0,1141 g „ 30,9 „ „ „ 16° „ 741 mm „

	Ber. für $C_5H_7O_4N_5$, H_2O	Gef.		
C	27,4	27,1	27,1	27,0
H	4,1	4,5	4,3	4,4
N	32,0	30,6	31,0	30,7

Digitized by Google

Das Krystallwasser direkt zu bestimmen, war nicht möglich. Wohl entwich es zum Teil bei 120°; doch setzte gleichzeitig damit schon starke Zersetzung und Rötung ein.

Unbequem ist bei der eben angeführten Darstellungsmethode, daß ein größerer Überschuß von Ammoniak die 5-Aminopseudoharnsäure als Ammoniumsalz der 4-Oxy-5-aminodihydroharnsäure löst und die Ausbeute herabsetzt. Besser ist es deshalb, statt Wasser Alkohol zu nehmen, wobei sich das Ammoniumsalz der 5-Aminopseudoharnsäure qantitativ abscheidet. Durch Essigsäure kann es glatt in die freie Säure übergeführt werden.

Ammoniumsalz der 5-Aminopseudoharnsäure. In ein Gemisch von 2 g Oxypseudoharnsäure und 30 ccm Alkohol wurden 2,5 g konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung gegeben. Dabei erfolgte unter schwacher Wärmeabgabe sofort Umsetzung. Nach etwa $^1/_4$stündigem Kühlen mit Eis wurde abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen und kurze Zeit im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausbeute 2,1 g. Langgestreckte, schmale, flache Rhomben. Beim Erwärmen im Schmelzpunktröhrchen wurde von etwa 70° ab Rötung und bei rund 90—95° Aufschäumen unter tiefer Dunkelrotfärbung beobachtet. In Wasser löste sich das Salz äußerst leicht unter Abspaltung von Ammoniak; das Ammoniak konnte titrimetrisch bestimmt werden, wobei Methylorange als Indikator genommen wurde.

0,0600 g verbrauchten 2,5 ccm $^n/_{10}$-Schwefelsäure.

	Ber. für $C_5H_7O_4N_5$, NH_3	Gef.
NH_3	7,8	7,1

Vielleicht enthält das Präparat 1 Mol. Krystallwasser; dann würde sich sein Ammoniakgehalt zu 7,2 Proz. berechnen.

Auch beim Aufbewahren des trocknen Salzes wurde leicht Ammoniak abgegeben.

Zur Überführung in 5-Aminopseudoharnsäure wurde 0,5 g des Ammoniumsalzes in 5 ccm verdünnte Essig-

Digitized by Google

säure eingetragen. Sofort schied sich 0,4 g der freien Säure ab. Die beiden letzten der obigen Vollanalysen sind mit Präparaten, die auf diese Weise hergestellt sind, ausgeführt worden. Auch im größeren kann so Aminopseudoharnsäure hergestellt werden.

Salzsaures Salz der 5-Aminopseudoharnsäure. 5-Aminopseudoharnsäure löste sich beim Übergießen mit wenig konz. Salzsäure anfangs, schied sich aber sofort wieder als salzsaures Salz ab. Mikroskopisch kleine Spindeln. Das Salz wurde abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen und kurze Zeit im Vakuumexsiccator getrocknet. Schon beim Stehen an der Luft entwich Chlorwasserstoff und wurde so schließlich fast ganz abgegeben. Wasser spaltete ihn sofort quantitativ ab; im Filtrate konnte er durch Titrieren bestimmt werden. Wir analysierten frische Präparate, erhielten aber, wie nach dem eben Gesagten verständlich ist, einen zu geringen Gehalt an Chlorwasserstoff.

0,3587 g verbrauchten 10,75 ccm $^n/_{10}$-Natronlauge.
0,3059 g „ 10,25 ccm „

	Ber. für $C_5H_9O_5N_5$, HCl	Gef.	
HCl	14,3	10,9	12,2

Reduktion der 5-Aminopseudoharnsäure. 2 g 5-Aminopseudoharnsäure wurden mit 10 ccm konz. Jodwasserstoffsäure (Dichte 1,5) einige Minuten auf siedendem Wasserbade erhitzt; die Lösung wurde mit etwas Phosphoniumjodid entfärbt, mit 20—30 ccm Wasser verdünnt und gekühlt. Es schied sich 1,1 g *Uramil* ab, das an seinem hohen Zersetzungspunkte und durch Überführung in Pseudoharnsäure erkannt wurde.

Ebenso wie Jodwasserstoff wirkte eine siedende salzsaure Lösung von Stannochlorid; die Ausbeute war die gleiche.

4-Oxy-5-amino-4,5-dihydroharnsäure.

2 g 5-Aminopseudoharnsäure lösten sich in 10 bis 15 ccm 5prozentiger, wäßriger Ammoniaklösung; die Lösung wurde mit Essigsäure angesäuert. Bei starkem

Digitized by Google

Kühlen und Anreiben mit einem Glasstabe schieden sich 1,2—1,5 g eines neuen Stoffes aus, der sich aus wenig Wasser oder Methylalkohol umkrystallisieren ließ. Sechsseitige Täfelchen. Schmelzp. 189—191° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung.

0,1625 g gaben 0,1747 CO_2 und 0,0558 H_2O.
0,1255 g „ 37,9 ccm Stickgas bei 18° u. 752 mm Druck.
0,0992 g „ 0,1080 CO_2 und 0,0337 H_2O.
0,0971 g „ 29,0 ccm Stickgas bei 16° u. 756 mm Druck.

	Ber. für $C_5H_7O_4N_5$	Gef.	
C	29,8	29,3	29,7
H	3,5	3,8	3,8
N	34,8	34,5	34,6

4-Oxy-5-aminodihydroharnsäure kann direkt aus 5-Oxypseudoharnsäure erhalten werden. Zu diesem Zwecke gibt man zu einer Mischung von 2 g Oxypseudoharnsäure und 20 ccm Wasser tropfenweise unter Umrühren konz. Ammoniaklösung, bis sich alles gelöst hat. Dabei färbt sich die Flüssigkeit beim Einfallen jedes Tropfens gelb, entfärbt sich aber gleich darauf wieder. Wird nun gekühlt und nach kurzer Zeit mit Essigsäure angesäuert, so scheidet sich 1,5 g fast reine 4-Oxy-5-aminodihydroharnsäure ab, die durch Umkrystallisieren aus Wasser oder Methylalkohol leicht völlig gereinigt werden kann.

Der Stoff löste sich sehr leicht in siedendem Wasser (Löslichkeit etwa 30—40); wenig in siedendem Methylalkohol (Löslichkeit etwa 0,5). Auf Methylorange wirkte er nicht. Es schien, daß er mit Salzsäure ein wenig beständiges Salz gibt.

Er ließ sich nicht reduzieren. Mit Jodwasserstoff ging er in das gleich zu beschreibende Spiro-5,5-dihydantoin über; Jodwasserstoff wirkt dabei nur als starke Säure und nicht als Reduktionsmittel. Natriumamalgam und Wasser griffen ihn an; doch ließ sich kein Umsetzungsprodukt fassen.

Die Umsetzung zu Spiro-5,5-dihydantoin erfolgt auch beim Abrauchen mit konz. Salpetersäure auf dem

Digitized by Google

Wasserbade. Dies Verhalten macht verständlich, daß 4-Oxy-5-aminodihydroharnsäure die Murexidreaktion nicht gibt, während 5-Aminopseudoharnsäure eine sehr starke Murexidreaktion liefert.

Die Formel der 4-Oxy-5-aminodihydroharnsäure folgert einmal aus der Analyse, die zeigt, daß bei ihrer Bildung aus 5-Aminopseudoharnsäurehydrat Wasser ausgetreten ist. Vor allem aber aus der leicht erfolgenden Umsetzung zu Spirodihydantoin, die sich in einfacher Weise nur dann erklärt, wenn man in der 4-Oxy-5-aminodihydroharnsäure schon einen Glyoxalonring als vorhanden annimmt. Schließlich aus dem Verhalten gegen konz. Salpetersäure, die eine offene Harnstoffkette zweifellos abspalten würde, wie sie es bei der Aminopseudoharnsäure tut.

Spiro-5,5-dihydantoin.

2 g der eben beschriebenen 4-Oxy-5-amino-4,5-dihydroharnsäure wurden mit 20 ccm konz. Salzsäure einige Minuten gekocht. Zunächst löste sie sich; bald trübte sich die Lösung, und beim Verdünnen mit 60 ccm kaltem Wasser und gutem Kühlen krystallisierte, namentlich nach Anreiben der Gefäßwandung, das Umsetzungsprodukt aus. Ausbeute 1,6 g. Es wurde aus kochendem Wasser umkrystallisiert. Derbe Rhomboederchen. Beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen war kein Schmelzen zu beobachten, wohl aber von 400° ab langsam Zersetzung unter Dunkel- und schließlich Schwarzfärbung.

0,1856 g gaben 0,2195 CO_2 und 0,0426 H_2O.
0,1203 g „ 32,0 ccm Stickgas bei 18° u. 751 mm Druck.

	Ber. für $C_5H_4O_4N_4$	Gef.
C	32,6	32,3
H	2,2	2,6
N	30,5	30,3

Der Stoff löste sich wenig in siedendem Wasser (Löslichkeit etwa 1); und nicht in den übrigen üblichen Lösungsmitteln. Er war bemerkenswert beständig. So wurde er durch konz. heiße Salpetersäure nicht ver-

Digitized by Google

ändert; auch nicht durch kurzes Erwärmen mit verdünnter Natronlauge; beim Ansäuern der alkalischen Lösung schied er sich vielmehr größtenteils wieder unverändert ab. Durch Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung wurde er nicht angegriffen.

Die salzsaure Mutterlauge, die vom Rohprodukte des Spirodihydantoins abfiltriert wird, fluoresciert, namentlich nach Verdünnen mit Wasser, stark blau. Ebenso verhält sich die Mutterlauge vom Umkrystallisieren nach Zugabe von etwas Salzsäure. Die Fluorescenz läßt nach, wenn dasselbe Präparat mehrfach umkrystallisiert wird, hat also nichts mit dem Spirodihydantoin selbst zu tun, sondern wird durch eine Beimengung verursacht, die bei dieser Art seiner Herstellung sich bildet; Präparate von Spirodihydantoin, die auf anderem Wege gewonnen wurden, zeigten keine Fluorescenz.

Allantoin aus Spiro-5,5-dihydantoin.

Der Beweis für die Formulierung des im vorstehenden beschriebenen Stoffes als Spirodihydantoin ergibt sich aus seiner Spaltung mit Bariumhydroxydlösung, die glatt Allantoin lieferte und völlig analog[1]) der Spaltung von 1,7,9-Trimethylspirodihydantoin (Hypokaffein) zu 1,3,6-Trimethylallantoin (Kaffolin) und der Spaltung von 1,3,7,9-Tetramethylspirodihydantoin (Oxytetramethylharnsäure) zu 1,3,6,8-Tetramethylallantoin verlief.

2 g Spiro-5,5-dihydantoin wurden in einer Abdampfschale in 200 ccm siedendem Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit einer konzentrierten, heißen Lösung von 6 g krystallisiertem Bariumhydroxyd gemischt und 20 Minuten auf siedendem Wasserbade erhitzt. Dabei spaltete sich 1 Mol. Kohlendioxyd ab, das als Bariumcarbonat abfiltriert und gewogen wurde. Gefunden 2,1 g; berechnet 2,0 g. Das Filtrat wurde bei Wasserbadtemperatur mit Kohlendioxyd ausgefällt, filtriert, auf dem Wasserbade weiter eingeengt, nochmals von Resten Bariumcarbonat abfiltriert und von der letzten Spur Barium mittels

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 282 (1911).

Digitized by Google

$^n/_{10}$-Schwefelsäure in der Weise befreit, daß nur ein minimaler Überschuß an Schwefelsäure in der Lösung blieb. Nun wurde auf dem Wasserbade stark, und zwar bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft. Nach gutem Kühlen konnten 0,9 g Allantoin abgesaugt werden, das sofort bei 234—235° (k. Th.) unter Zersetzung schmolz. Krystallisation aus 9 ccm Wasser ergab 0,7 g Reinprodukt, das einen etwas höheren Zersetzungspunkt zeigte, als früher[1]) beobachtet wurde, nämlich 235—236° (k. Th.) unter Aufschäumen.

0,1764 g gaben 0,1980 CO_2 und 0,0560 H_2O.

	Ber. für $C_4H_6O_3N_4$	Gef.
C	30,4	30,6
H	3,8	3,6

Die Identität mit Allantoin wurde des weiteren durch eine genaue, krystallographisch-optische Untersuchung bestätigt, für die wir Herrn Dr. Siegfried Riedel sehr dankbar sind. Er berichtete:

Nach Groth, Chemische Krystallographie **3**, 583, liegen ältere Messungen von Dauber [diese Annalen **71**, 68 (1849)], Keferstein [Pogg. Ann. d. Phys. **99**, 289 (1856)] und Grünling [Zeitschr. f. Krystallographie **7**, 585 (1883)] vor. Das aus Spirodihydantoin erhaltene Präparat krystallisierte in derselben Form wie die früheren Präparate, was aus der folgenden Vergleichstabelle zu ersehen ist.

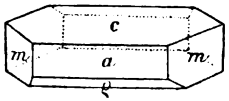


Fig. 1.

Krystallform: monoklin prismatisch. Achsenverhältnis: $a:b:c = 1{,}5587:1:1{,}4348$. $\beta = 93°18'$ (nach Dauber).

Beobachtete Formen: $c\{001\}$, $a\{100\}$, $m\{110\}$, $\varrho\{10\bar{1}\}$ (vgl. Fig. 1).

Winkeltabelle.

	Berechnet	Beobachtet			
		Dauber	Keferstein	Grünling	Riedel
$a:c$	86°43′		86°44′	86°52′	86°48′
$m:a$		*57°16′	57°15′	57°12′	57°12′
$\varrho:a$	49°8′		49°19′	48°50′	49°14′
$m:c$		*88°14′		88°29′	
$\varrho:m$		*69°17′			

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 2000 (1910).

Digitized by Google

Spaltbarkeit nach $\varrho\{10\bar{1}\}$ vollkommen. Ebene der optischen Achsen $b\{010\}$; durch $c\{001\}$ ein Achsenbild ca. 60° geneigt im stumpfen Winkel β, durch $a\{100\}$ das andere fast zentrisch sichtbar.

Uroxansaures Kalium aus Spiro-5,5-dihydantoin.

Eine Lösung von 1 g Spirodihydantoin und 2,3 g Kaliumhydroxyd in 20 ccm Wasser wurde auf siedendem Wasserbade bis auf 4,5—5 ccm eingeengt und dann im verschlossenen Erlenmeyerkölbchen über Nacht in den Eisschrank gestellt. Es kamen 0,4 g lanzettliche Blättchen, die zu Büscheln vereinigt waren. Sie wurden aus 1,5 ccm Wasser von 80—90° umkrystallisiert. Ausbeute 0,3 g.

0,2051 g gaben bei der Krystallwasserbestimmung 0,0327 H_2O und weiterhin 0,0998 K_2SO_4.

Ber. für $C_5H_6O_6N_4K_2$, $3H_2O$		Gef.
H_2O	15,4	15,9
K	22,3	21,8

Äußerlich glich das Salz vollkommen einem Vergleichspräparate von uroxansaurem Kalium, das nach der Vorschrift von Behrend[1]) aus Harnsäure hergestellt war. Beide verhielten sich auch beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen gleich: sie färbten sich von etwa 220° ab grau und schäumten unter Schwärzung bei etwa 260° auf. Ihre völlige Identität ergab sich aus der krystallographisch-optischen Untersuchung, die wir Herrn Dr. S. Riedel verdanken.

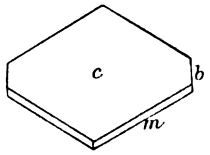


Fig. 2.

Uroxansaures Kalium[2]): Krystallform rhombisch. Achsenverhältnis $a:b = 0{,}88576:1$.

Beobachtete Formen: $c\{001\}$, $m\{110\}$, $b\{010\}$. Winkel $m:m = (110):(1\bar{1}0) = 83°\,4'$ (vgl. Fig. 2).

Uroxansaures Kalium krystallisiert in schönen, dünnen, farblosen, glimmerähnlich glänzenden Plättchen, die von einem kurzen Vertikalprisma $m\{110\}$ begrenzt sind. Bisweilen wird der spitze Prismenwinkel durch die Längsfläche $b\{010\}$ abgestumpft. In kon-

[1]) R. Behrend, diese Annalen **365**, 26 (1909).

[2]) R. Behrend, diese Annalen **333**, 153 (1904).

Digitized by Google

vergentem, polarisiertem Lichte sind auf $c\{001\}$ beide Achsen deutlich sichtbar. Ebene der optischen Achsen ist $a\{100\}$; der Achsenwinkel ist sehr klein. Die krystallographische c-Achse ist erste optische Mittellinie und Achse größter Elastizität; der Charakter der Doppelbrechung ist also negativ.

5-Methylaminopseudoharnsäure.

Ein inniges Gemisch von 5 g 5-Oxypseudoharnsäure und 10 ccm Wasser wurde unter Kühlung durch Eis tropfenweise mit wäßriger 33prozentiger Methylaminlösung versetzt, bis eine mikroskopische Prüfung der Masse zeigte, daß die feinen Blättchen der Oxypseudoharnsäure verschwunden und statt ihrer derbere Krystalle entstanden waren. Nach einigem Stehen wurde die stark verdickte Masse abgesaugt und mit wenig Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 4,3 g. Sechsseitige oder rhombische, meist derbe Täfelchen. Schmelzp. 191—192° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung. Der Stoff ließ sich auf keine Weise unzersetzt umkrystallisieren. Daß aber eine für präparative Zwecke ausreichend reine Methylaminopseudoharnsäure vorliegt, zeigt die im folgenden beschriebene Überführung in 7-Methyluramil. Das Verfahren eignet sich nur zur Herstellung im kleinen Maßstabe.

Reiner, wenn auch in geringerer Ausbeute, erhält man 5-Methylaminopseudoharnsäure nach folgender Vorschrift. 2 g Oxypseudoharnsäure, die aus reiner Harnsäure bereitet ist, wird mit 30 ccm Wasser gemischt und durch tropfenweise Zugabe von wäßriger, 33prozentiger Methylaminlösung bei Zimmertemperatur in Lösung gebracht. Die Lösung wird sofort möglichst schnell filtriert, da sie sich beim Stehen an der Luft stark rötet und dann weniger, oder nach längerer Zeit gar keine Ausbeute mehr gibt. Das Filtrat wird mit Eiswasser gekühlt und mit konz. Essigsäure angesäuert. Bald kommen kleine, gut ausgebildete Krystalle, und zwar zuweilen dünne, meist aber dickere Täfelchen von rhombischem

Digitized by Google

Umrisse. Nach längerem Stehen bei 0° wird abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausbeute 1,2—1,4 g. Schmelzp. 191—192° (k. Th.) unter Aufschäumen und starker Kirschrotfärbung.

0,1058 g gaben 0,1293 CO_2 und 0,0437 H_2O.[1])
0,0473 g „ 13,5 ccm Stickgas bei 15° und 743 mm Druck.

	Ber. für $C_6H_9O_4N_5$	Gef.
C	33,5	33,3
H	4,2	4,6
N	32,6	32,6

Versuche, Ringschluß herbeizuführen. Es ist sehr eigentümlich, daß es auf keine Weise gelang, 5-Methylaminopseudoharnsäure und die im folgenden beschriebenen anderen 5-Alkaminopseudoharnsäuren zu *4-Oxy-5-alkaminodihydroharnsäuren* zusammenzuschließen, während diese Reaktion bei der 5-Aminopseudoharnsäure außerordentlich leicht erfolgte. Ein Grund dafür ist nicht zu erkennen. Das entsprechende Verfahren, das bei der 5-Aminopseudoharnsäure wirksam war, nämlich Aufnehmen in Methylaminlösung und Fällen mit Essigsäure, lieferte bei den 5-Alkaminopseudoharnsäuren nur diese unverändert zurück. Ließ man die alkalischen Lösungen stehen, so färbten sie sich stark, erlitten Zersetzung und ließen beim Ansäuern weniger oder nichts mehr fallen. Durch Erwärmen wurde diese Zersetzung natürlich befördert. Als Methylaminopseudoharnsäure durch Ammoniakzugabe in Wasser als Ammoniumsalz gelöst, und die Lösung alsbald angesäuert wurde, schied sich Methylaminopseudoharnsäure wieder unverändert aus; beim Stehenlassen zersetzte sich auch diese ammoniakalische Lösung. Ebenso waren die Resultate, als Natronlauge statt Ammoniak verwandt wurde. Auch unter dem Einflusse siedenden Eisessigs zersetzten sich Alkaminopseudoharnsäuren unter tiefer Rötung.

[1]) Die Kohlenstoff-Wasserstoff-Bestimmungen der Aminopseudoharnsäuren wurden meist nach Liebig gemacht, weil die Dennstedt-Methode bei ihnen mehrfach versagte.

Digitized by Google

7-Methyluramil aus 5-Methylaminopseudoharnsäure.

2 g 5-Methylaminopseudoharnsäure wurden mit einer Lösung von 5 g krystallisiertem Stannochlorid in 10 ccm konz. Salzsäure übergossen. Es wurde kurze Zeit gekocht, dann abgekühlt, mit 50 ccm Wasser verdünnt und 1 Stunde lang in Eiswasser gestellt. Absaugen, Waschen mit Wasser, Alkohol, Äther lieferte 1,2 g 7-Methyluramil. Das Rohprodukt zeigte unter dem Mikroskope die Form einer kretischen Doppelaxt, ebenso wie ein Vergleichspräparat, das in heißer konz. Salzsäure gelöst und durch Wasserzusatz und Abkühlen umkrystallisiert war. Aus Wasser krystallisierten beide Produkte in Gestalt feiner Nädelchen. Die Löslichkeit in siedendem Wasser betrug ungefähr 0,3. Ein Rohprodukt gab bei der Analyse folgende Werte:

0,1863 g gaben 0,2552 CO_2 und 0,0758 H_2O.
0,1180 g „ 27,6 ccm Stickgas bei 19° und 748 mm Druck.

	Ber. für $C_5H_7O_3N_3$	Gef.
C	38,2	37,4
H	4,5	4,6
N	26,8	26,4

7-Methyluramil direkt aus Oxypseudoharnsäure.

Für die Herstellung von 7-Methyluramil in *größerem* Maßstabe wurde folgende Vorschrift ausgearbeitet, die sich bestens bewährt hat. Sie führt über das Methylammoniumsalz der 5-Methylaminopseudoharnsäure.

Methylammoniumsalz von 5-Methylaminopseudoharnsäure. Ein Gemisch von 50 g *reiner* Oxypseudoharnsäure und 750 ccm entwässertem Alkohol wird unter kräftigem Umrühren mit 55 g wäßriger, 33prozentiger Methylaminlösung ($2^1/_3$ Mol.) versetzt. Binnen 10 Minuten, währenddessen häufig umgerührt wird, erwärmt sich die Mischung etwas und rötet sich. Nun wird gut gekühlt, nach einiger Zeit abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 55—57 g eines stark nach Methylamin riechenden Produktes. Zusammenlagerungen derber, meist schlecht

Digitized by Google

ausgebildeter Kryställchen, die bei 110—115° unscharf unter Aufschäumen und Rötung schmelzen. Frische Präparate lösen sich leicht und reichlich in Wasser.

0,2503 g verbrauchten in Mischung mit 50 ccm Wasser 8,0 ccm $^n/_{10}$-Schwefelsäure (Methylorange).

Ber. für $C_6H_9O_4N_5$, NH_2ClH_3		Gef.
NH_2ClH_3	12,6	9,9

Beim Eintragen von 1 g dieses Methylammoniumsalzes in 10 ccm verdünnte Essigsäure schied sich sofort reine Methylaminopseudoharnsäure aus. Nach halbstündigem Stehenlassen bei 0° wurde abgesaugt. Ausbeute 0,3—0,5 g. Eigenschaften wie oben.

Zur Überführung in 7-Methyluramil werden 55 g des Methylammoniumsalzes mit einer Lösung von 100 g krystallisiertem Stannochlorid in 200 ccm konz. Salzsäure übergossen. Die Mischung erwärmt sich ziemlich stark. Nun wird auf freier Flamme unter Umrühren zum Sieden erhitzt und 5 Minuten in starkem Sieden erhalten. Dabei löst sich zunächst alles, doch scheidet sich meist bald ein grob krystallisierter Stoff aus. Die heiße Mischung wird in $1^1/_2$—2 Liter Wasser, das mit 20 ccm konz. Salzsäure angesäuert ist, gegossen und über Nacht in den Eisschrank gestellt. Durch Absaugen werden 24—25 g 7-Methyluramil von den oben beschriebenen Eigenschaften erhalten. Theoretisch können aus 50 g Oxypseudoharnsäure 39 g erhalten werden.

Das oben beschriebene Verfahren zur Gewinnung von 7-Methyluramil aus Oxypseudoharnsäure gab, wie gesagt, zuverlässig eine gute Ausbeute, hatte aber den Übelstand, daß eine unnötig große Menge Methylamin erforderlich war, von dem die Hälfte — nämlich die, die nur als Salz gebunden war — bei der Reduktion einfach abgespalten wurde. Deswegen kehrten wir zum ursprünglichen Verfahren zurück, bei dem Oxypseudoharnsäure mit *einem* Mol Methylamin direkt zu Methylaminopseudoharnsäure umgesetzt wird. Als wir größere

Digitized by Google

Mengen ansetzten, störte uns dabei immer wieder die starke Rotfärbung und Zersetzung, die bei Einwirkung von Methylamin auf Oxypseudoharnsäure auftrat. Schließlich kamen wir aber doch zum Erfolge, als wir stark mit Wasser verdünnten und das Methylamin sehr vorsichtig zutropften. Wird Methylamin irgend schneller zugegeben, so ist starke Rötung der Masse und Zersetzung unausbleiblich. Wir empfehlen folgende Vorschrift.

5-Methylaminopseudoharnsäure. 50 g Oxypseudoharnsäure, die aus *reiner* Harnsäure bereitet ist, wird mit 300 ccm Wasser durchgeschüttelt, und die Mischung unter Kühlung durch Eiswasser tropfenweise und unter dauerndem Umrühren oder Umschütteln mit 26,5 g 33prozentiger, wäßriger Methylaminlösung (1,1 Mol) versetzt. Schließlich wird noch 5 Minuten hindurch gut gemischt. Dann wird mit Essigsäure angesäuert und nach 1 Stunde abgesaugt. Das Präparat hat sich zu Boden gesetzt und ist von der tiefroten Lösung leicht zu trennen. Ausbeute 40 g.

Reduktion zu 7-Methyluramil. 40 g Methylaminopseudoharnsäure werden mit einer siedenden Lösung von 80 g krystallisiertem Stannochlorid in 160 ccm konz. Salzsäure übergossen. Bei weiterem Kochen auf freier Flamme entsteht eine klare Lösung. Nach 5 Minuten Siedens wird in $1^1/_2$ Liter kaltes Wasser gegossen, abgekühlt und über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Ausbeute 26 g 7-Methyluramil.

Es ist nicht zweckmäßig, von *roher* Harnsäure auszugehen, weil dann bei der Reduktion ein sehr unerfreuliches, heftiges Schäumen auftritt, das es unmöglich macht, die Siedehitze zu erreichen. Reduktion erfolgt deshalb nicht; und die Ausbeute ist sehr wechselnd, oftmals sogar schlecht. Wir versuchten die Schwierigkeit dadurch zu umgehen, daß wir die Methylaminopseudoharnsäure zu kleinen Anteilen in die kochende Reduktionsflüssigkeit eintrugen; aber auch dabei wurde das Schäumen unerträglich, nachdem einige Portionen zugegeben waren.

Digitized by Google

Sehr geringe Ausbeute an Methyluramil erhielten wir, als wir auf siedendem Wasserbade reduzierten, oder als wir im geschlossenen Gefäße auf 100° erhitzten. Bis jetzt ist ein Ausweg nicht gefunden.

5-Äthylaminopseudoharnsäure.

Ein weniger reines Präparat entstand, als 5 g reine Oxypseudoharnsäure mit 10 ccm Wasser gemischt und bei 0° tropfenweise mit wäßriger 33prozentiger Äthylaminlösung versetzt wurden, bis die Masse bei mikroskopischer Prüfung nicht mehr die kleinen Blättchen der Oxypseudoharnsäure aufwies. Nach einiger Zeit wurde die stark verdickte Masse abgesaugt und mit wenig Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 4,2 g.

In geringerer Ausbeute, aber rein erhält man Äthylaminopseudoharnsäure beim Lösen von 2 g reiner Oxypseudoharnsäure in 30 ccm Wasser von Zimmertemperatur unter Zugabe von 33prozentiger Äthylaminlösung, schnellen Filtrieren und Ansäuern des mit Eiswasser gekühlten Filtrates durch konz. Essigsäure. Ausbeute 1,2 g. Derbe Täfelchen von sechsseitigem Umrisse. Schmelzp. 170—171° (k. Th.) unter Aufschäumen und starker Kirschrotfärbung.

0,1161 g gaben 0,1565 CO_2 und 0,0554 H_2O.
0,0704 g „ 18,7 ccm Stickgas bei 16° und 751 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_{11}O_4N_5$	Gef.
C	36,6	36,8
H	4,8	5,3
N	30,6	30,5

7-Äthyluramil aus 5-Äthylaminopseudoharnsäure.

1 g 5-Äthylaminopseudoharnsäure wurde mit einer Lösung von 2 g krystallisiertem Stannochlorid in 4 ccm konz. Salzsäure gekocht, bis eine klare Lösung entstanden war; länger zu erhitzen, erschien schädlich. Die Lösung wurde mit 7—8 ccm Wasser verdünnt und mit Eiswasser gekühlt. Es kamen 0,5 g 7-Äthyluramil.[1]) Derbe, vier-

[1]) O. Piloty, K. Finckh, diese Annalen **333**, 64 (1904).

Digitized by Google

seitige, rechteckige Prismen, die sich in kochendem Wasser ziemlich lösten, in kaltem Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln aber fast unlöslich waren. Schmelzp. 297° (k. Th.) unter Aufschäumen und Gelbfärbung.

0,1499 g gaben 0,2100 CO_2 und 0,0763 H_2O.

	Ber. für $C_6H_9O_3N_3$, H_2O	Gef.
C	38,1	38,2
H	5,9	5,7

7-Äthyluramil direkt aus Oxypseudoharnsäure.

Für die Bereitung von 7-Äthyluramil in größerem Maßstabe wurde folgende Vorschrift ausgearbeitet, die über das Äthylammoniumsalz der Äthylaminopseudoharnsäure führt.

Äthylammoniumsalz der Äthylaminopseudoharnsäure. Zu einem Gemische von 50 g *reiner*, fein zerriebener Oxypseudoharnsäure und 750 ccm entwässertem Alkohol werden unter starkem Rühren 74 g wäßrige, 33prozentige Äthylaminlösung ($2^1/_5$ Mol.) gegeben. Nach etwa $^1/_4$ Stunde wird gut gekühlt, dann abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 66 g. Rechteckige Tafeln, die bei etwa 140—145° sich unscharf unter Aufschäumen und Rötung zersetzten. Der Stoff riecht ziemlich stark nach Äthylamin und rötet sich bei längerem Aufbewahren an der Luft. In Wasser löst er sich sehr leicht.

0,2179 g verbrauchten nach Zugabe von 50 ccm Wasser 7,5 ccm $^n/_{10}$-Schwefelsäure (Methylorange).

	Ber. für $C_7H_{11}O_4N_5$, $NH_2C_2H_5$	Gef.
$NH_2C_2H_5$	17,3	15,5

Beim Mischen von 1 g Äthylammoniumsalz mit 10 ccm verdünnter Essigsäure entstanden 0,3 g reine 5-Äthylaminopseudoharnsäure von den oben beschriebenen Eigenschaften.

Zur *Überführung in 7-Äthyluramil* werden 66 g dieses Äthylammoniumsalzes mit einer Lösung von 125 g krystallisiertem Stannochlorid in 125 ccm konz. Salzsäure

Digitized by Google

übergossen. Die Mischung erwärmt sich ziemlich stark. Bei weiterem Erhitzen und Umrühren löst sich alles zu einer gelblichen Lösung. Sie wird 5 Minuten in lebhaftem Kochen erhalten und dann in $1^1/_2$ Liter Wasser, das mit 20 ccm konz. Salzsäure versetzt ist, gegossen. Jetzt wird stark gekühlt und in den Eisschrank gestellt. Ausbeute 27 g. Vierseitige, meist derbe Prismen mit rechteckigem Querschnitte. Zur vollständigen Abscheidung des Äthyluramils aus der Reduktionslauge kann auch das gleich zu beschreibende Verfahren angewandt werden.

0,1499 g gaben 0,2100 CO_2 und 0,0763 H_2O.

	Ber. für $C_6H_9O_3N_3$, H_2O	Gef.
C	38,1	38,2
H	5,9	5,7

Die Gewinnung von 7-Äthyluramil aus Oxypseudoharnsäure erfolgt am zuverlässigsten nach der eben gegebenen Vorschrift. Ein Mol Äthylamin konnte erspart werden, als unter Umgehung des Alkammoniumsalzes in entsprechender Weise wie bei Darstellung von 7-Methyluramil verfahren wurde. Als wir in ein Gemisch von 50 g *reiner* Oxypseudoharnsäure und 300 ccm Wasser unter Eiskühlung und andauerndem Rühren 37 g 33prozentige, wäßrige Äthylaminlösung ($1^1/_4$ Mol.) langsam eintropften und nach fünf Minuten langem weiteren Mischen mit Essigsäure ansäuerten, entstanden 46 g *Äthylaminopseudoharnsäure*, die wir nach einer Stunde absaugten.

Zur *Reduktion auf 7-Äthyluramil* wurden die 46 g Äthylaminopseudoharnsäure mit einer siedenden Lösung von 90 g krystallisiertem Stannochlorid in 90 ccm konz. Salzsäure übergossen, und die Mischung auf freier Flamme 5 Minuten gekocht. Dann wurde die Lösung durch einen Büchnertrichter mit Asbestpolster gesaugt nnd noch warm mit dem gleichen Raume Alkohol unter Umrühren versetzt. Die Masse wurde beim Abkühlen durch reichliche Abscheidung von salzsaurem Äthyluramil dick.

Digitized by Google

Nach beendigter Krystallisation wurde das Salz abgesaugt und sofort mit etwa 500 ccm Wasser zerlegt. Nach halbstündigem Kühlen mit Eis wurde wieder abgesaugt. Ausbeute 26 g 7-Äthyluramil. Dies Verfahren ist sicherer als die obige Vorschrift, bei der manchmal merkliche Mengen Äthyuramil in Lösung bleiben.

Äthylaminopseudoharnsäure kann auf diese Weise bequem auch aus *roher* Harnsäure bereitet werden. Nur die Reduktion solcher Präparate zu Äthyluramil macht Schwierigkeit, weil die Mischung beim Erwärmen sehr stark aufschäumt und deshalb nicht zum Kochen zu bringen ist; vor der Hand wird deswegen zweckmäßig von reiner Harnsäure ausgegangen.

5-Phenylaminopseudoharnsäure.

Eine innige Mischung von 2 g Oxypseudoharnsäure und 20 ccm Wasser wurde bei Zimmertemperatur mit 3 bis 4 g Anilin verrührt. Die Mischung erwärmte sich schwach und wurde viel dicker. Nach etwa $^1/_2$ Stunde wurde mit 20—30 ccm Alkohol verdünnt, abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 2,4 g. Sechsseitige Blättchen. Schmelzp. 194—196° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung. Der Stoff ließ sich nicht unzersetzt umkrystallisieren. Schon mit kochendem Wasser spaltete er Anilin ab. Deshalb gelang es auch nicht, ihn in das von Johnson und Shepard beschriebene 7-Phenyluramil[1]) überzuführen.

0,1662 g gaben 0,2910 CO_2 und 0,0656 H_2O.
0,1084 g „ 0,1899 CO_2 „ 0,0408 H_2O.
0,1012 g „ 22,4 ccm Stickgas bei 17° und 756 mm Druck.
0,0950 g „ 20,8 ccm „ „ 17° „ 752 mm „

	Ber. für $C_{11}H_{11}O_4N_5$	Gef.	
C	47,6	47,8	47,8
H	4,0	4,4	4,2
N	25,3	25,5	25,1

[1]) T. B. Johnson, N. H. Shepard, Am. chem. soc. **35**, 994 (1913), vgl. Chem. Zentralbl. **1913**, II, 1471.

Digitized by Google

Zum Nachweise, daß Anilin in dieser Verbindung nicht nur salzartig angelagert, sondern daß es durch Umsetzung gebunden ist, wurde ein neues Präparat des Stoffes einige Minuten mit verdünnter Salzsäure durchgeschüttelt. Dabei trat keine Veränderung ein; eine Analyse ergab das zweite oben angeführte Resultat.

5-Dimethylaminopseudoharnsäure.

Ein inniges Gemisch von 2 g 5-Oxypseudoharnsäure und 10 ccm Wasser wurde unter Umrühren und Kühlen durch Eis mit Dimethylamin in geringem Überschusse versetzt. Die Masse verdickte sich stark. Ausbeute 2,1 g. Derbe Nadeln. Schmelzp. 191—192° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung.

0,1699 g gaben 0,2244 CO_2 und 0,0747 H_2O.
0,1170 g „ 31,2 ccm Stickstoff bei 17° und 757,5 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_{11}O_4N_5$	Gef.
C	36,7	36,0
H	4,8	4,9
N	30,6	30,8

Nach der eben beschriebenen Methode erhält man manchmal Präparate, die noch etwas Oxypseudoharnsäure enthalten und deshalb etwas höher schmelzen. Zuverlässig wurden reine Präparate nach folgender Vorschrift gewonnen. Zu einem Gemische von 2 g zerriebener, reiner Oxypseudoharnsäure und 20 ccm Wasser wird Dimethylaminlösung gegeben, bis sich alles gelöst hat. Es wird sofort filtriert, mit Eiswasser gekühlt und mit konz. Essigsäure angesäuert. Ausbeute 1,2—1,3 g. Derbe Nadeln oder Prismen. Zersetzungsp. 191—192° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung.

0,1040 g gaben 0,1399 CO_2 und 0,0462 H_2O.
0,0735 g „ 19,6 ccm Stickgas bei 16° und 753 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_{11}O_4N_5$	Gef.
C	36,6	36,7
H	4,8	5,0
N	30,6	30,8

Digitized by Google

7,7-Dimethyluramil aus 5-Dimethylaminopseudoharnsäure.

Dieser wiederholt vergeblich gesuchte Stoff entstand, als 1,5 g Dimethylaminopseudoharnsäure mit einer Lösung von 4 g krystallisiertem Stannochlorid in 8 ccm konz. Salzsäure einige Minuten bis zur klaren Lösung gekocht wurde. Nach Zugabe von 20 ccm Wasser wurde mit Eis gekühlt. Ausbeute 0,9 g. Krystallisation aus wenig heißem Wasser gab lange, sehr feine, seideglänzende Nadeln. Schmelzp. 283—285° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung. Bei vorsichtigem Erhitzen im Probierröhrchen sieht man deutlich Abspaltung von Krystallwasser, ohne daß sonst schon Zersetzung zu erkennen wäre.

0,2164 g verloren bei 110° 0,0412 g Krystallwasser.

	Ber. für $C_6H_9O_3N_3$, $2H_2O$	Gef.
H_2O	17,4	19,0

Die Analyse des wasserfreien Stoffes lieferte folgende Werte:

0,1752 g gaben 0,2700 CO_2 und 0,0858 H_2O.
0,1176 g „ 25,0 ccm Stickgas bei 17° und 757 mm Druck.

	Ber. für $C_6H_9O_3N_3$	Gef.
C	42,1	42,0
H	5,3	5,5
N	24,6	24,6

7,7-Dimethyluramil löst sich im Gegensatze zu den anderen Uramilen auffallend leicht in Wasser; bei Siedehitze betrug die Löslichkeit etwa 30 bis 40.

5-Diäthylaminopseudoharnsäure.

Ein inniges Gemisch von 2 g reiner 5-Oxypseudoharnsäure und 10 ccm Wasser wurde unter Kühlung durch Eis mit einem geringen Überschusse von Diäthylamin versetzt. Unter schwacher Wärmeabgabe verdickte sich die Masse stark. Absaugen, Waschen mit etwas Wasser, Alkohol, Äther lieferte 1,5 g 5-Diäthylaminopseudoharnsäure. Solche Präparate zersetzten sich meist um 10—20° höher als die nach der folgenden Vorschrift hergestellten.

Digitized by Google

Reinere Präparate erhält man, wenn man in Lösung arbeitet. 2 g reine 5-Oxypseudoharnsäure werden unter Zugabe von Diäthylamin bei Zimmertemperatur in 20 ccm Wasser gelöst. Es wird sofort filtriert, da sich die Lösung an der Luft bald gelb färbt. Beim Kühlen und Ansäuern mit Essigsäure scheidet sich 1,2 g Diäthylaminopseudoharnsäure ab. Flächenreiche, derbe Kryställchen; anscheinend meist Skalenoeder. Schmelzp. 163 bis 165° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötlichfärbung.

0,1070 g gaben 0,1633 CO_2 und 0,0591 H_2O.
0,1044 g „ 25,0 ccm Stickgas bei 15° und 748 mm Druck.

	Ber. für $C_9H_{15}O_4N_5$	Gef.
C	42,0	41,6
H	5,9	6,2
N	27,2	27,6

Alkalische Reduktion der 5-Alkaminopseudoharnsäuren.

Die Alkaminopseudoharnsäuren verhielten sich bei Reduktion mit Natriumamalgam verschieden. Aminopseudoharnsäure, ihr Monomethyl- und ihr Monoäthylderivat gaben *Uramile*, während das Dimethyl- und das Diäthylderivat *Pseudoharnsäure* lieferten. Im ersteren Falle wurde also die offene Harnsäurekette, im letzteren Dialkamin abgespalten. Wir verwandten je 1,5 g, mischten mit 10 ccm Wasser und reduzierten mit 3—5 g Natriumamalgam; dann fällten wir durch Ansäuern mit Salzsäure. Wir erhielten 0,5 g Uramil, 0,3 g 7-Methyluramil, 0,3 g 7-Äthyluramil und aus den Dialkylpseudoharnsäuren je 0,5 g Pseudoharnsäure. Diese letztere wurde durch Überführung in Harnsäure identifiziert.

IV. Kaffolidabbau der Harnsäure.

Alloxansaurer Harnstoff.

Eine Lösung von 10 g Harnsäureglykolhalbhydrat in einem 60—70° warmen Gemische von 100 ccm Wasser und 2 ccm konz. Salzsäure wurde auf schwach siedendem Wasserbade 4 bis 5 Stunden erhitzt. Die Temperatur durfte dabei nicht über 80° steigen, weil sonst starke

Digitized by Google

Kohlendioxydentwicklung einsetzte. Nach dem Erkalten wurde die Lösung im Vakuumexsiccator stark eingeengt, wobei sich etwa 5,5 g Krystalle ausschieden. Vierseitige Prismen mit Doma. Zersetzung bei etwa 155° (k. Th.)

0,1416 g gaben 0,1400 CO_2 und 0,0504 H_2O.
0,1038 g „ 23,4 ccm Stickgas bei 21° und 756 mm Druck.

	Ber. für $C_5H_8O_6N_4$	Gef.
C	27,3	27,0
H	3,7	4,0
N	25,5	25,5

Der Stoff löste sich sehr leicht in Wasser, schwer in Alkohol und kaum in den übrigen üblichen Lösungsmitteln.

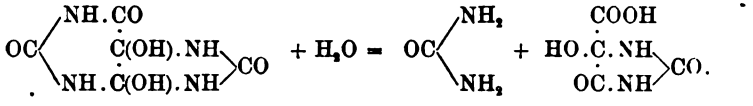
Die Konstitution des Stoffes ergab sich aus folgenden Beobachtungen: Reduktion mit Jodwasserstoff lieferte *Hydantoin*, Schmelzp. 220° (k. Th.). Aus 0,5 g wurde 0,1 g erhalten; ber. 0,2 g. Wurde 0,5 g unseres Stoffes mit 0,5 g Kaliumpyrochromat, 0,7 g konz. Schwefelsäure und 5 ccm Wasser $^1/_2$ Stunde unter Rückfluß gekocht, die Lösung dann im Vakuumexsiccator auf etwa 1 bis 2 ccm eingeengt, so krystallisierte 0,1 g *Parabansäure* aus, die nach Krystallisation aus wenig Alkohol bei 239—240° (k. Th.) schmolz; ber. 0,26 g. Aus einer Lösung von 0,5 g unseres Stoffes in 2 ccm konz. Salpetersäure krystallisierten 0,15 g *Harnstoffnitrat* (ber. 0,28 g), das bei 165° (k. Th.) unter Zersetzung schmolz. Ebenso verhielt sich ein Gemisch mit reinem Harnstoffnitrat. Einen weiteren Einblick gewährte der Nachweis von Alloxansäure in unserem Stoffe. 2 g wurden in 20 ccm siedendem, mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methylalkohol gelöst, und die Lösung bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingekocht. Der zurückbleibende Sirup wurde in etwa 5 ccm Aceton gelöst, und das Filtrat mit 10 ccm Chloroform versetzt. Es krystallisierte 1 g *Alloxansäuremethylester*[1]), der bei 171° (k. Th.) unter Gelbfärbung schmolz; ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit

[1]) Vgl. die zweitfolgende Abhandlung.

Digitized by Google

reinem Alloxansäuremethylester. Bewiesen wurde unsere Auffassung des Stoffes schließlich durch die Synthese. Eine Lösung von 2 g Alloxansäure und 2 g Harnstoff in 10 ccm Wasser wurde nach Zugabe einiger Tropfen Salzsäure im Vakuumexsiccator eingeengt. Dabei kamen 1,2 g Krystalle eines Stoffes, der mit unserem Präparate aus Harnsäureglykol völlig gleich war.

Die Bildung des alloxansauren Harnstoffs geht nach folgendem Schema vor sich:



Die zweite Möglichkeit, nämlich Ablösung des Harnstoffs aus dem Glyoxalonringe und Umlagerung von Alloxan in Alloxansäure ist abzulehnen, weil Alloxan unter den Bedingungen des Versuches nicht in Alloxansäure übergeht, sondern Alloxantin und hydurilsaures Ammonium liefert, wie eigene Versuche in Bestätigung älterer Beobachtungen zeigten.

Nach Abschluß der Niederschrift dieser Untersuchung erschien eine Abhandlung von R. Behrend und R. Zieger[1]), in der alloxansaurer Harnstoff ebenfalls beschrieben wurde. Unsere Erfahrungen decken sich.

Im Anschlusse seien noch einige neuere Versuche kurz angeführt, die beim Harnsäureglykole den Kaffolidabbau anbahnen sollten, aber nicht zum Ziele führten. Bei ihnen wurde Wasser als Lösungsmittel vermieden.

Zunächst wurde eine Lösung von 2 g Harnsäureglykolhalbhydrat und 50 ccm entwässertem Alkohol 10 Stunden unter Rückfluß gekocht; dann wurde bis zur Krystallisation eingeengt. Es krystallisierten 1,5 g Harnsäureglykolanhydrid[2]) aus. Wurde eine gleiche Lösung im

[1]) R. Behrend u. R. Zieger, diese Annalen **410**, 337 (1915).
[2]) H. Biltz, M. Heyn, Ber. d. d. chem. Ges. **45**, 1679 (1912).

Digitized by Google

Rohre 10 Stunden auf 100° erhitzt, so entwich beim Öffnen viel Kohlendioxyd, und aus der roten Lösung ließ sich nichts Festes gewinnen. In gleicher Weise erfolgte weitgehende Zersetzung, als eine Lösung von Harnsäureglykolhalbhydrat in der zehn- bis zwanzigfachen Menge Eisessig mehrere Stunden auf dem Wasserbade erhitzt wurde. Noch stärker war die Zersetzung, als ein Gemisch gleicher Gewichtsmengen Harnsäureglykolhalbhydrat, Eisessig und konz. Salzsäure auf siedendem Wasserbade erhitzt wurde; hierbei entwich lebhaft Kohlendioxyd.

Kaffolid.

Ein Vergleich der bis jetzt bekannten Kaffolide ergibt, daß das Trimethylkaffolid (Allokaffein) am schwersten löslich ist, und daß die Löslichkeit mit abnehmender Zahl der Methyle wächst. Es war zu folgern, daß das Kaffolid selbst sehr leicht löslich sein wird; und ferner, daß es sich auch in Äther reichlich lösen wird. Hierauf, und auf der Erfahrung, daß manche Oxyhydantoylharnstoffe mit Natronlauge in die entsprechenden Kaffolide übergehen, wurde folgendes Verfahren gegründet, das zum Ziele führte.

10 g Harnsäureglykolhalbhydrat wurden mit 30 ccm 20 prozentiger wäßriger Kalilauge übergossen. Sofort entstand eine Lösung, die stark nach Ammoniak roch. Nach 5 Minuten wurde unter Kühlen mit Eis vorsichtig durch 30 prozentige Schwefelsäure angesäuert. Dann wurde vom ausgeschiedenen Kaliumsulfat abfiltriert, und die Lösung fünfmal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt. Die ätherischen Auszüge wurden sorgfältig mit Calciumchlorid entwässert und auf 30—40 ccm eingeengt. Dann wurden sie mit wasserfreiem Petroläther bis zur Trübung versetzt und über Nacht im verschlossenen Erlenmeyerkolben in den Eisschrank gestellt. Dabei schied sich am Boden reichlich eine farblose Krystallmasse ab; zu Büscheln vereinigte Nädelchen. Es wurde abgesaugt,

Digitized by Google

mit Petroläther gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausbeute 4,5—6 g. Der Stoff zersetzte sich bei 220° (k. Th.) unter Aufschäumen. Zur Kontrolle des Schmelzpunktes wurde ein Präparat in der Weise umkrystallisiert, daß eine Lösung von 2 g in 5 ccm entwässertem Äther durch Zugabe besonders niedrig siedenden Petroläthers zur Krystallisation gebracht wurde. Die Krystallmasse wurde eine Viertelstunde im Vakuum bei 70° getrocknet. Der Schmelzpunkt lag genau, wie oben angegeben ist.

0,1036 g gaben 0,1243 CO_2 und 0,0188 H_2O.
0,0890 g „ 17,5 ccm Stickgas bei 17° und 755 mm Druck.

	Ber. für $C_5H_3O_5N_3$	Gef.
C	32,4	32,7
H	1,6	2,0
N	22,8	22,7

Kaffolid löste sich in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther sehr leicht. Bei seiner Krystallisation ist Feuchtigkeit sorgfältig fernzuhalten, weil schon geringe Mengen Wasser die Krystallbildung vermindern oder ganz verhindern.

Das eben beschriebene Verfahren gleicht völlig der Darstellung von 1,3-Dimethylkaffolid[1]) aus 1,3-Dimethyl-5-oxyhydantoylharnstoff. Dadurch wurde eine von uns schon früher gehegte Vermutung wieder geweckt, unser Harnsäureglykol sei als der isomere 5-Oxyhydantoylharnstoff aufzufassen. Dann hätte er mit Chlorwasserstoff 1 Mol. Ammoniak abgeben müssen. Das war aber nach früheren Beobachtungen[2]) nicht der Fall. Zur Sicherheit wiederholten wir diese Versuche. In ein Gemisch von 2 g Harnsäureglykolanhydrid und 200 ccm entwässertem Alkohol wurde unter starker Kühlung Chlorwasserstoff bis zur Sättigung geleitet. Dabei blieb 1,5 g des Glykols ungelöst. Die Lösung wurde eingedampft, und der hinter-

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 1593 (1910).
[2]) H. Biltz, M. Heyn, Ber. d. d. chem. Ges. **45**, 1680, 1681 (1912).

Digitized by Google

bleibende Sirup mit Essigester aufgenommen. Dabei blieb nur eine Spur Ammoniumchlorid zurück. Ebensowenig Ammoniumchlorid entstand, als bei einem gleichen Versuche nicht gekühlt wurde, so daß unter Steigerung der Temperatur auf 30° alles Harnsäureglykol in Lösung ging. Hieraus folgt, daß unser Stoff wirklich als Harnsäureglykol aufzufassen ist.

1,7-Di-silberkaffolid. Eine Lösung von 1 g Kaffolid in 150 ccm heißem Wasser wurde mit 4 g frisch gefälltem Silberoxyd kräftig geschüttelt, bis eine weiße Ausscheidung zu kommen begann. Dann wurde schnell filtriert, und das Filtrat auf dem Wasserbade zur Hälfte eingeengt. Es krystallisierten 2 g eines lichtbeständigen Silbersalzes in Gestalt von Nadeln aus, die zu Büscheln vereinigt waren. Der Stoff wurde bei 130° getrocknet.

0,2710 g gaben 0,1469 Ag.

	Ber. für $C_5HO_5N_3Ag_2$	Gef.
Ag	54,1	54,2

Überführung in Isoapokaffein.[1]) 2 g dieses Silbersalzes wurden unter Ausschluß von Feuchtigkeit mit 5 g Jodmethyl im geschlossenen Rohre eine Stunde auf 100° erhitzt. Nun wurde der Überschuß von Jodmethyl weggedampft, und der Rückstand mit wenig heißem Wasser ausgezogen. Aus dem Filtrate krystallisierten 0,5 g Isoapokaffein, das nach Umkrystallisieren aus wenig Wasser völlig rein war. Es wurde an der Krystallform und dem Zersetzungspunkte erkannt.

5-Oxyhydantoylamid.

Die Überführung der mehr oder weniger alkylierten Kaffolide in die zugehörigen 5-Oxyhydantoylamide hatte bisher keine Schwierigkeiten bereitet: sie war beim Kochen und Eindampfen der wäßrigen Lösung stets glatt erfolgt. Anders beim Kaffolid selbst. Wohl wurde auch bei ihm durch einstündiges Kochen der wäßrigen Lö-

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 1629 (1910).

Digitized by Google

sung glatt 1 Mol. Kohlendioxyd abgespalten; aber andere Reaktionen gingen nebenher, bei denen reichlich Ammoniak frei wurde — größtenteils sicher Verseifung der Säureamidgruppe, womit ein weiterer Abbau der entstehenden 5-Oxyhydantoincarbonsäure verbunden war. Das Auftreten dieser Zersetzungsprodukte verminderte die Ausbeute und machte es längere Zeit unmöglich, ein krystallisationsfähiges Präparat von Oxyhydantoylamid zu gewinnen. Schließlich wurde folgender Weg gefunden, der zum Ziele führte.

Eine Lösung von 4 g Kaffolid in 150 ccm Wasser wurde eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Währenddessen strich durch den Apparat ein von Kohlendioxyd befreiter Luftstrom und passierte hinterher eine Waschflasche mit Bariumhydroxydlösung. In ihr schieden sich 3,8 g Bariumcarbonat ab; ber. 4,2 g für Bildung eines Mols Kohlensäure. Nun wurde die wäßrige Lösung auf dem Wasserbade bei Unterdruck eingedampft, und der zurückbleibende Sirup in gleicher Weise mit 10 ccm verdünnter Salzsäure völlig abgeraucht. Dadurch wurde das abgespaltene, aber in Salzform zurückgehaltene Ammoniak in Ammoniumchlorid übergeführt. Der Rückstand wurde zweimal mit je 25 ccm Aceton ausgekocht, wobei rund 1 g Ammoniumchlorid zurückblieb. Die filtrierten Auszüge wurden auf dem Wasserbade eingedampft; sie hinterließen einen gelblichen Sirup, der beim Verreiben mit 3 ccm Alkohol krystallinisch erstarrte. Durch Absaugen und Waschen mit Äther wurden 0,8—0,9 g eines fast reinen Präparates (Schmelzp. 185° unter Zersetzung und Rötung) erhalten.

Das Rohprodukt wurde aus der dreifachen Gewichtsmenge kochenden Wassers umkrystallisiert; dabei wurden rund 70 Proz. an Reinprodukt gewonnen. Meist rechteckige Täfelchen, die bei 191° unter Zersetzung und schwacher Rötung schmolzen.

0,1024 g gaben 0,1147 CO_2 und 0,0345 H_2O.
0,0586 g „ 13,4 ccm Stickgas bei 15° und 759 mm Druck.

Digitized by Google

	Ber. für $C_4H_5O_4N_3$	Gef.
C	30,2	30,5
H	3,2	3,8
N	26,5	26,7

Der Stoff löste sich reichlich in heißem Wasser; weniger in Alkohol und den übrigen üblichen Lösungsmitteln; kaum in Äther und Ligroin.

Reduktion zu Hydantoin. 0,5 g Oxyhydantoylamid wurden mit 5 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure auf dem Wasserbade reduziert, und die Lösung nach Entfärben mit Phosphoniumjodid bei Unterdruck eingedampft. Aus der alkoholischen Lösung des Rückstandes krystallisierten 0,2 g Hydantoin; ber. 0,3 g. Schmelzp. 220° (k. Th.).

Oxydation zu Parabansäure. 0,5 g 5-Oxyhydantoylamid wurden mit einer Lösung von 0,5 g Kaliumpyrochromat und 0,7 g konzentrierter Schwefelsäure in 5 ccm Wasser $^1/_2$ Stunde unter Rückfluß gekocht. Dann wurde im Vakuumexsiccator zum Sirup eingedunstet, dieser mit Alkohol ausgekocht, und der Rückstand des alkoholischen Auszuges aus wenig Wasser umkrystallisiert. So wurden 0,2 g Parabansäure erhalten; ber. 0,36 g. Schmelzp. 240° (k. Th.), Zers. Bei derselben Temperatur zersetzte sich ein Gemisch mit reiner Parabansäure.

III. Darstellung von Alloxan;

von *Heinrich Biltz* und *Myron Heyn.*

Fast jeder Studierende der Chemie stellt bei seinen organisch-präparativen Arbeiten auch einmal Alloxan aus Harnsäure her. Nach E. Fischers Anleitung zur Darstellung organischer Präparate oxydiert er Harnsäure mit Kaliumchlorat und Salzsäure, fällt aus der Lösung mit Schwefelwasserstoff Alloxantin, reinigt dies

Digitized by Google

von mitausgefallenem Schwefel durch Ausziehen mit viel Wasser — was durch Anwendung von Stannochlorid als Reduktionsmittel vermieden werden kann [1]) —, und oxydiert das gereinigte Alloxantin mit Salpetersäure. Im folgenden ist ein neuer Weg beschrieben, der Alloxan direkt aus Harnsäure in *einer* Operation zu erhalten gestattet. Er besteht darin, daß in ein Gemisch von 1 Mol Harnsäure, Eisessig und etwa 5 Mol Wasser Chlor geleitet wird, wobei sich *Alloxanmonohydrat* in bester Ausbeute abscheidet. Auch größere Mengen Harnsäure können so bequem umgesetzt werden. Das Rohprodukt ist für weitere Umsetzungen ausreichend rein, kann übrigens von ein wenig eingeschlossener Harnsäure durch Umkrystallisieren aus Wasser bequem gereinigt werden.

Die Reaktion ist nicht ohne Interesse. Wie in der vorhergehenden Arbeit gezeigt worden ist, wirkt Chlor auf Harnsäure in Gegenwart von Eisessig nicht ein. Wird dem Eisessig dabei aber *ein* Mol Wasser — auf die Harnsäure berechnet — zugesetzt, so entsteht 5-Chlorpseudoharnsäure. Werden mehr als 3 Mole Wasser genommen, so setzt sich diese mit dem Wasserüberschusse um, und es bildet sich Alloxan.

Wir verfuhren folgendermaßen. In einem 0,6 Liter fassenden Erlenmeyerkolben, dessen Kork ein bis fast zum Boden reichendes Gaseinleitungsrohr und ein kurzes Rohr zum Austritt der Gase trug, wurden 100 g fein zerriebene Harnsäure mit einem siedenden Gemische von 300 ccm Eisessig und 50 ccm Wasser — d. h. fast 5 Mole — übergossen. Dann wurde unter *dauerndem, lebhaftem* Umschütteln aus einer Stahlflasche mit Drosselventil Chlor in *stürmischem* Strome eingeleitet. Das Chlor tritt dabei fast völlig in Reaktion; durch die an und für sich nicht große Umsetzungswärme bleibt die Temperatur der Mischung genügend hoch, namentlich, wenn der Kolben

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **45**, 3673 (1912).

Digitized by Google

mit einem Tuche umwickelt und stärkerem Wärmeabflusse dadurch vorgebeugt wird. Sollte die Temperatur herabgehen, was bei zu langsamem Chlorstrome der Fall ist, so wird gelegentlich nachgewärmt. Die Mischung bleibt farblos, bis die Umsetzung sich dem Ende nähert. Dann färbt sie sich durch gelöstes Chlor gelbgrün. Bald darauf ist alle Harnsäure gelöst, und nun beginnt Abscheidung derber, schwerer, schnell zu Boden sinkender Krystalle von Alloxanmonohydrat. Durch Abkühlen, am besten halbstündiges Stehenlassen in Eiswasser, wird die Krystallisation zu Ende geführt. Häufig setzt schon Krystallabscheidung ein, ehe alle Harnsäure gelöst ist; dann erhält man ein Präparat von Alloxanmonohydrat, das ein wenig Harnsäure einschließt. Wenn in der beschriebenen Weise gearbeitet wird, dauert die Chlorierung etwa $^1/_4$ Stunde; bei langsamerem Chlorstrome länger. Das Ende ist stets daran gut zu erkennen, daß die milchige Färbung des Gemisches verschwindet, und eine Lösung oder ein Gemisch aus Lösung und schwerer Krystallmasse entsteht. Unnötig langes Chlorieren ist zu vermeiden, da die Ausbeute dabei sinkt.

Wenn die Krystallabscheidung beendet ist, wird die Hauptmenge Flüssigkeit abgegossen, die Krystallmasse abgesaugt, mit etwas Eisessig und schließlich reichlich mit Äther gewaschen. Das Präparat wird auf dem Dampftrockenschranke oder im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausbeute 60—65 g.

Statt reiner Harnsäure kann vorteilhaft die billige, rohe Harnsäure (1 kg kostet 8,00 Mark) benutzt werden. Die Umsetzung verläuft genau ebenso; nur ist die Lösung braun, und das gewonnene Alloxanmonohydrat schwach grau- bis braunstichig gefärbt. Die Ausbeute beträgt dann 55—60 g.

Durch Umkrystallisieren aus Wasser erhält man Alloxantetrahydrat. Man nehme etwas mehr als die doppelte Gewichtsmenge kochenden Wassers und filtriere, um vorzeitige Krystallisation zu verhindern, möglichst

Digitized by Google

schnell, am besten an der Saugpumpe. Die Mutterlauge wird im Vakuumexsiccator in flacher Krystallisierschale eingeengt, wobei der Rest leicht auskrystallisiert. Man erhält auch aus roher Harnsäure farblose Präparate, wenn man die Lösung mit Tierkohle entfärbt.[1])

Alloxanmonohydrat wurde von Wöhler und Liebig[2]) entdeckt, als eine wäßrige Lösung von Alloxan *in der Wärme* auskrystallisieren gelassen wurde. Daß unsere Präparate damit identisch sind, zeigte zunächst ihre Analyse:

0,2043 g gaben 0,2246 CO_2 und 0,0518 H_2O.
0,1332 g „ 20,0 ccm Stickgas bei 13° und 758 mm Druck.

	Ber. für $C_4H_4O_5N_2$	Gef.
C	30,0	30,0
H	2,5	2,8
N	17,5	17,7

Weiter wurde die Identität durch eine krystallographisch-optische Untersuchung bewiesen. Krystallographisch ist ein nach Wöhler und Liebigs Vorschrift dargestelltes Präparat von Keferstein[3]) untersucht worden. Eine zweite Untersuchung wurde durch v. Lang[4]) mit einem von A. Schrötter in Wien hergestellten Präparate vorgenommen. Durch ein Versehen bei der Wiedergabe dieser Messungen in Groths Chemischer Krystallographie **3**, 579—580 und 587—588 (1910) wird der Anschein erweckt, als ob beide Messungen nicht an gleichen Krystallen vorgenommen seien. Zur Klärung hat Herr Dr. Siegfried Riedel im hiesigen mineralogischen Universitätsinstitute auf Veranlassung von Herrn

---

[1]) Schon vor mehr als 50 Jahren bemerkte A. v. Baeyer — diese Annalen **127**, 18 (1863) —, daß sich gefärbtes Alloxan ganz besonders leicht mit Tierkohle entfärben lasse; leichter als andere Stoffe der Harnsäuregruppe.

[2]) Fr. Wöhler und J. Liebig, diese Annalen **26**, 256 (1838).

[3]) Keferstein, Pogg. Annalen **175**, 287 (1856).

[4]) V. von Lang, Sitzungsber. Wiener Akad. Math.-Naturw. Klasse **27**, 180 (1857).

Digitized by Google

Prof. C. Hintze eine Neumessung vorgenommen, zu der wir ihm nach der Vorschrift von Wöhler und Liebig reines Alloxanmonohydrat herstellten. Herr Riedel berichtete:

Ich habe die Aufstellung von v. Lang beibehalten, nur Langs (110) als $n(1\bar{1}0)$ und sein (011) als $\varphi(0\bar{1}1)$ genommen. Kefersteins Buchstabenwahl ist aus der Tabelle ersichtlich.

Krystallform: asymmetrisch. Achsenverhältnis $a:b:c = 0{,}79777:1:0{,}49784$. Winkel der Achsen und Achsenebenen im vorderen, oberen, rechten Oktanten:

$\alpha = 80^\circ\ 34\frac{1}{2}'$	$A = 82^\circ\ 53'$
$\beta = 99^\circ\ 32'$	$B = 97^\circ\ 16'$
$\gamma = 106^\circ\ 18'$	$C = 105^\circ\ 6'$

Beobachtete Formen: $b\{010\}$, $m\{110\}$, $n\{1\bar{1}0\}$, $q\{011\}$, $\varphi\{0\bar{1}1\}$, $\xi\{21\bar{1}\}$.

Winkeltabelle.

		Keferstein		v. Lang		Riedel	
	Symbol	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
$m:b = (110):(010)$	$[a:b']$		$61^\circ 25'$	$60^\circ 55'$	$61^\circ\ 0'$	$60^\circ 55'$	$60^\circ 56'$
$n':b = (\bar{1}10):(010)$					$*42^\circ 22'$		$*42^\circ 23'$
$q:b = (011):(010)$	$[c:b']$		$56^\circ 56'$		$*57^\circ 30'$		$*57^\circ 22'$
$\varphi':b = (01\bar{1}):(010)$	$[p:b]$	$68^\circ 25'$	$67^\circ 52'$	$68^\circ 19'$	$68^\circ 11'$		$*68^\circ 40'$
$m:n = (110):(1\bar{1}0)$	$[a:q]$		$76^\circ 43'$		$*76^\circ 43'$		$*76^\circ 42'$
$q:\varphi = (011):(0\bar{1}1)$	$[c:p]$	$54^\circ 30'$	$54^\circ\ 0'$		$*54^\circ 11'$	$53^\circ 58'$	$53^\circ 54'$
$m:q = (110):(011)$	$[a:c]$		$63^\circ 50'(?)$	$67^\circ 34'$		$67^\circ 25'$	$67^\circ 17'$
$m:\varphi' = (110):(01\bar{1})$	$[a:p']$		$88^\circ 24'$	$87^\circ 20'$			$*87^\circ 36'$
$n:\varphi = (1\bar{1}0):(0\bar{1}1)$				$67^\circ 43'$		$68^\circ\ 7'$	
$n:q' = (1\bar{1}0):(0\bar{1}\bar{1})$					$*72^\circ 81'$	$72^\circ 17'$	
$\xi:b = (21\bar{1}):(010)$				$82^\circ 35'(?)$		$87^\circ 54'$	
$\xi:m = (21\bar{1}):(110)$				$48^\circ\ 8'$	$48^\circ 15'$	$48^\circ 19'$	
$\xi:n = (21\bar{1}):(1\bar{1}0)$				$62^\circ\ 3'$		$61^\circ 49'$	$61^\circ 39'$
$\xi:q' = (21\bar{1}):(0\bar{1}\bar{1})$						$64^\circ 16'$	
$\xi:\varphi' = (21\bar{1}):(01\bar{1})$				$58^\circ 52'$		$58^\circ 59'$	

Die wasserhellen Krystalle sind tafelig nach $b\{010\}$; meist nach der Brachydiagonalen gestreckt, seltener nach dieser und der Vertikalen gleichmäßig ausgedehnt. Die Formen $m\{110\}$ und $n\{1\bar{1}0\}$ sowie $q\{011\}$ und $\varphi\{0\bar{1}1\}$ halten einander das Gleichgewicht. Die Fläche $\xi\{21\bar{1}\}$ wurde

Digitized by Google

nur an wenigen Krystallen beobachtet, war äußerst klein und gab schlechte Reflexe.

Die Krystalle sind nach $n\{1\bar{1}0\}$ wenig vollkommen spaltbar[1]); durch diese Spaltungsfläche tritt eine optische Achse schief aus, wie auch v. Lang angibt. An der Luft nehmen die Krystalle allmählich eine schwach rötliche Farbe an.

Die gesamte Untersuchung, speziell die obige Winkeltabelle zeigt, daß die früheren Präparate von Keferstein und v. Lang unter sich und mit dem von uns nach Wöhler und Liebigs Vorschrift hergestellten Präparate von Alloxanmonohydrat identisch sind.

Nachdem so die krystallographischen Verhältnisse des Alloxanmonohydrats klargestellt waren, konnte ein Vergleich mit unserem nach neuer Methode gewonnenen Präparate vorgenommen werden. Das wurde erschwert durch die geringe Größe der Kryställchen, die nur bei stärkerer Vergrößerung eine Begrenzung durch Flächen erkennen ließ, die dem asymmetrischen Systeme angehören. In der Form sind die Kryställchen den oben beschriebenen Krystallen ähnlich, da man deutlich zwei Zonen unterscheiden konnte. Eine genau goniometrische Messung ließ sich nicht ausführen. Jedenfalls sprach alles, was beobachtet werden konnte, für Gleichheit.

Im Anschlusse an die Untersuchung hat Herr Dr. S. Riedel eine Messung bzw. Neumessung von Alloxantetrahydrat, Methylalloxanmonohydrat und Dimethylalloxandihydrat vorgenommen, über die an anderer Stelle berichtet werden wird.

Darstellung von Alloxanmonohydrat als Vorlesungsversuch. Der neue Weg zur Herstellung von Alloxanmonohydrat eignet sich auch zum Vorführen in der Vorlesung, was ganz erwünscht ist, da in der Purinchemie nicht viel geeignete Umsetzungen zur Verfügung stehen. Um den Versuch zu beschleunigen, nimmt man weniger Harn-

[1]) Keferstein sagt: „höchst vollkommen", während v. Lang nur „Teilbarkeit" angibt.

Digitized by Google

säure und zweckmäßig ein Präparat von möglichst fein verteilter Harnsäure, das man sich durch Umkrystallisieren von Harnsäure aus konz. Schwefelsäure mittelst Zugabe von Wasser herstellt.

Zu diesem Zwecke werden 100 g Harnsäure mit 250 ccm konz. Schwefelsäure in einer Reibschale verrieben, und der dünne Brei dann in einem 1 Liter-Erlenmeyerkolben 15—20 Minuten auf siedendem Wasserbade unter häufigem Umschütteln erhitzt, bis sich fast alles zu einer bräunlichen Lösung löst. Filtration durch Asbest ist kaum erforderlich. Die auf Zimmertemperatur abgekühlte Lösung wird langsam unter Umrühren in 2 Liter Wasser gegossen. So entstehen äußerst dünne Täfelchen von meist rechteckigem Umrisse, von denen die zwei längeren, parallelen Kanten vielfach etwas nach innen gekrümmt sind. Nach Trocknung bei 110° liegt ein sehr leichtes, glänzendes Pulver vor. Wir erhielten aus reiner käuflicher Harnsäure 96—98 Proz., aus roher Harnsäure 93—95 Proz. Ausbeute. Rohe Harnsäure wird dabei nicht entfärbt.

Zur Überführung in Alloxanmonohydrat werden von der so vorbereiteten Harnsäure 25 g mit 75 ccm warmem Eisessig und 12½ ccm Wasser durch einen *stürmischen* Strom Chlor oxydiert. Der Versuch dauert 4—7 Minuten. Dann wird gekühlt, abgesaugt, und das fertige Präparat vorgezeigt. Ein Teil kann in der früher beschriebenen Weise in Alloxantin[1]), ein anderer in Dialursäure[2]) übergeführt werden.

Notiz über das Umkrystallisieren von Harnsäure und von methylierten Harnsäuren aus konz. Schwefelsäure.

Einige Harnsäuren lassen sich leicht umkrystallisieren, wenn man ihre Lösungen in wenig konz. Schwefelsäure reichlich mit Wasser verdünnt. Da sie dabei zum Teil charakteristische Kryställchen geben, kann man die

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **45**, 3673 (1912).
[2]) H. Biltz u. P. Damm, Ber. d. d. chem. Ges. **46**, 3664 (1913).

Digitized by Google

erhaltenen Krystallformen gelegentlich zur Identifizierung benutzen, was ganz erwünscht ist, da Harnsäuren in ihren Eigenschaften vielfach wenig Charakteristisches bieten. Voraussetzung ist, daß die betreffende Harnsäure rein vorliegt; Gemische von Harnsäuren lassen sich so nicht aufklären. Auch sonst ist bei der Deutung Vorsicht am Platze.

Zweckmäßig verreibt man 0,03—0,05 g der zu prüfenden Harnsäure in einem kleinen Probiergläschen mit etwa 8 Tropfen konz. Schwefelsäure unter Zuhilfenahme eines Glasstäbchens und erwärmt auf 40—50°. Die klare Lösung wird unter Umrühren in etwa 5 ccm Wasser getropft. Man sieht dann unter dem Mikroskope bei

Harnsäure: rechteckige oder quadratische Täfelchen, die vielfach an den zwei längeren Seiten etwas nach innen gekrümmt sind;

3-Methylharnsäure[1]): meist lanzettliche Blättchen;

1,3-Dimethylharnsäure: derbe Nadeln, die meist zu Büscheln vereinigt sind. Schmelzpunkt etwa 410° (nicht korr.), Zersetzung;

1,7-Dimethylharnsäure: meist sechsseitige Täfelchen. Schmelzpunkt etwa 387° (nicht korr.) unter Zersetzung;

3,9-Dimethylharnsäure: Blättchen von rhombischem Umrisse;

1,3,7-Trimethylharnsäure: feine lange Nadeln. Die Krystallabscheidung erfolgt meist langsam. Schmelzp. 345° (k. Th.) unter Zersetzung und Bräunung;

Tetramethylharnsäure blieb bei der beschriebenen Behandlung in Lösung;

1-Methylharnsäure, *7-Methylharnsäure* und *3,7-Dimethylharnsäure* fielen amorph aus.

Zweckmäßig vergleicht man mit einem Präparate der erwarteten Harnsäure, das in gleicher Weise umkrystallisiert ist.

[1]) Vgl. die viertfolgende Arbeit über α-, ξ- und δ-Methylharnsäure.

Digitized by Google

IV. Alloxansäure;

von *Heinrich Biltz, Myron Heyn, Margarete Bergius.*

Wöhler und Liebig[1]) fanden, daß Alloxan beim Auflösen in Bariumhydroxydlösung in das Bariumsalz einer Säure übergeht, die sie Alloxansäure nannten. Schlieper[2]) stellte später eine größere Reihe von Salzen der Alloxansäure her. Die freie Säure besaß weniger bequeme Eigenschaften: sie löste sich in den meisten Lösungsmitteln sehr leicht, war schwer zur Krystallisation zu bringen und konnte deshalb nicht in analysenreinem Zustande erhalten werden. Jedenfalls folgte aus der Analyse der Salze, daß sie um ein Mol Wasser reicher als Alloxananhydrid ist. Somit lag nahe, anzunehmen, daß bei ihrem Entstehen aus Alloxan das Ringsystem zwischen einem CO und einem NH hydrolytisch aufgespalten wird, was in folgender Formel der Alloxansäure zum Ausdrucke kommt:

$$H_2N.CO.NH.CO.CO.COOH.$$

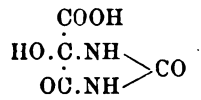
An dieser Formel ist seitdem niemals gezweifelt worden.

Bei einer Durchsicht der älteren Untersuchungen über Alloxansäure fielen jedoch einige Beobachtungen auf, die mit Annahme einer offenen Kette nicht recht vereinbar erschienen. So hatte Schlieper festgestellt, daß Alloxansäure durch Salpetersäure zu Parabansäure oxydiert wird. Über die Ausbeute gab er zwar nichts an. Jedenfalls ist der Ringschluß zu einem Fünfringe sehr auffällig und würde voraussetzen, daß das Carboxyl abgespalten, das benachbarte Carbonyl zu Carboxyl oxydiert wird, und daß die so entstehende Oxalursäure zur Parabansäure zusammenschließt. Wahrscheinlicher wäre allerdings, daß ein Stoff obiger Formel in Harnstoff und Mesoxalsäure gespalten wird. Ähnliche Schwierigkeiten

[1]) Fr. Wöhler u. J. v. Liebig, diese Annalen **26**, 292 (1838).
[2]) A. Schlieper, diese Annalen **55**, 263 (1845).

Digitized by Google

bietet die Beobachtung v. Baeyers[1]), daß Alloxansäure durch Jodwasserstoff zu Hydantoin reduziert wird. Diese Bedenken würden in Wegfall kommen, wenn man in der Alloxansäure von vornherein einen Fünfring annähme, d. h. sie als *5-Oxyhydantoin-5-carbonsäure*,



auffaßte. Zur Prüfung dieser Annahme vereinigten wir uns.

Zur Darstellung von Alloxansäure versetzten wir nach Wöhler und Liebigs Vorgange eine zimmerwarme Lösung von 10 g Alloxanmonohydrat in 50 ccm Wasser mit einer siedenden Lösung von 20 g kryst. Bariumhydroxyd in 200 ccm Wasser. Sofort begann Krystallisation des Bariumsalzes $C_4H_2O_5N_2Ba, 4H_2O$, die durch Abkühlen, zuletzt mit Eiswasser, vollendet wurde. Die Ausbeute war quantitativ und betrug rund 23 g. Ein dünner, wäßriger Brei von 40 g alloxansaurem Barium wurde bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 10,7 g konzentrierter Schwefelsäure in 50 ccm Wasser versetzt, und die Mischung oft gerührt. Nach $^1/_2$ Stunde wurde durch ein Polster von Filtrierpapiermasse gesaugt. Das Filtrat wurde gegebenenfalls durch etwas alloxansaures Barium von überschüssiger Schwefelsäure befreit und nochmals filtriert. Jedenfalls durfte es nicht freie Schwefelsäure enthalten. Nun wurde bei starker Druckverminderung auf einem Wasserbade bei einer Temperatur unterhalb 30° eingedampft, und der sirupöse Rückstand durch Abdampfen mit etwas entwässertem Alkohol — ebenfalls bei Unterdruck — vom Wasser befreit. Dann wurde er in wenig wasserfreiem Alkohol gelöst, die Lösung von Resten Bariumsalz abfiltriert und im Vakuumexsiccator zum Sirup eingedunstet. Dieser Sirup erstarrte bei mehrtägigem Stehen zu einer harten, strahligen Masse.

[1]) A. v. Baeyer, diese Annalen **119**, 127 (1861); **130**, 159 (1864).

Digitized by Google

Ausbeute 12,5 g, ber. 17,5 g; d. h. rund 70 Proz. der berechneten Ausbeute.

Eine Wiederholung der Schlieperschen *Oxydation von Alloxansäure* ergab, daß *quantitativ* Parabansäure entsteht. 1 g Alloxansäure lieferte beim Abrauchen mit 10 ccm konzentrierter Salpetersäure und darauffolgendem, wiederholten Abdampfen mit Wasser auf dem Wasserbade 0,7 g Parabansäure; ber. 0,7 g. Das krystallinische Rohprodukt schmolz schon bei 220° und konnte durch Umkrystallisieren aus wenig Alkohol leicht völlig gereinigt werden, Schmelzp. 240—242° (k. Th.); ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit reiner Parabansäure. Ausbeute 0,5 g. Bemerkenswert ist, daß man die gleiche Ausbeute an reiner Parabansäure erhält, wenn man 1 g Alloxansäure mit 20 ccm 2n-Salpetersäure abraucht, also unter Bedingungen, bei denen ein Ringschluß sehr wenig wahrscheinlich ist. Deshalb wurde noch ein dritter Versuch angestellt, bei dem 2 g Alloxansäure, 20 ccm Wasser, 2,5 g konzentrierte Schwefelsäure und 2 g gepulvertes Kaliumpyrochromat kurze Zeit gekocht wurden. Die Oxydation erfolgte schnell. Die Lösung wurde gekühlt, im Vakuumexsiccator zum Sirup eingedunstet, und dieser mit heißem Alkohol ausgezogen. So wurden 1,4 g Parabansäure erhalten, die durch einmaliges Umkrystallisieren aus wenig Alkohol leicht völlig zu reinigen war. Zur Identifizierung wurde die Parabansäure auch in ihr Di-silbersalz übergeführt, das sich aus wäßriger Lösung auf Zugabe von Silbernitratlösung ausschied. Diese Versuche, namentlich die beiden letzten, zeigen, daß durch reine Oxydationswirkung ohne Kondensationsmittel Parabansäure in quantitativer Ausbeute entsteht. Sie finden in der offenen Alloxansäureformel keine Erklärung, wohl aber in der Ringformel.

Verständlich wird mit der neuen Alloxansäureformel — und zwar nur mit ihr — ihre *zweibasische Natur.*

Digitized by Google

Schon Limpricht[1]) war es aufgefallen, daß Alloxansäure zweibasisch ist, während die ihr bei der alten Formulierung nahestehende Oxalursäure einbasisch ist. Unsere Formel verlangt Ersetzbarkeit zweier Wasserstoffatome durch Metalle: nämlich die des Carboxylwasserstoffs und des in Stellung 3 zwischen zwei CO-Gruppen stehenden Wasserstoffatoms.

Da Alloxansäure bisher nur durch ihre Salze charakterisiert ist, versuchten wir, ihre *Ester* herzustellen. Das hatte schon Schlieper[2]) vorgehabt, damit aber keinen Erfolg erreicht. Die jetzigen Hilfsmittel des Laboratoriums führten jedoch zum Ziele.

Alloxansäuremethylester. 20 g alloxansaures Barium wurden in der beschriebenen Weise in Alloxansäure übergeführt. Das durch Eindampfen der wäßrigen Lösung erhaltene sirupöse Rohprodukt wurde mehrfach mit Methylalkohol, der mittels Calciums entwässert war, abgedampft und dadurch völlig von Wasser befreit; dann wurde mit 10 ccm kochendem Methylalkohol aufgenommen. Das Filtrat wurde unter Fernhalten von Luftfeuchtigkeit mit Chlorwasserstoff gesättigt und bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft. Es blieb eine krystallisierte Masse zurück, deren Umkrystallisieren infolge ihrer großen Löslichkeit zunächst Schwierigkeiten bereitete. Bei Verwendung von Wasser und darauffolgend von Essigester wurden nur 0,5 g Ester erhalten. Schließlich wurde folgender Weg gefunden: das Rohprodukt wurde mit 30—40 ccm entwässertem Aceton aufgenommen, und das Filtrat mit 40—50 ccm Chloroform versetzt. Bei guter Kühlung und Anreiben der Gefäßwand setzte bald Krystallabscheidung ein. Nach $^1/_2$ Stunde konnten 5 g Alloxansäuremethylester (ber. 9,5 g) abgesaugt und durch Waschen mit Äther gereinigt werden. Kleine zugespitzte, flache Nadeln. Schmelzp. 171° (k. Th.) unter Gelbfärbung.

[1]) H. Limpricht, diese Annalen **111**, 133 (1859).

[2]) A. Schlieper, diese Annalen **55**, 295 (1845).

Digitized by Google

0,1023 g gaben 0,1295 CO_2 und 0,0352 H_2O.
0,1325 g „ 0,1683 CO_2 „ 0,0470 H_2O.
0,0540 g „ 7,8 ccm Stickgas bei 20° und 752 mm Druck.

	Ber. für $C_5H_6O_5N_2$	Gef.	
C	34,5	34,5	34,6
H	3,5	3,9	4,0
N	16,1	16,3	—

Der Stoff löste sich äußerst leicht in Wasser, Alkohol, Aceton; weniger in siedendem Essigester; und kaum in Chloroform, Äther.

Alloxansäureäthylester. Es wurde ganz entsprechend verfahren. Das Rohprodukt wurde mit 20 ccm kochendem Aceton aufgenommen und durch Zusatz von 40—50 ccm Chloroform zur Krystallisation gebracht. Ausbeute 4,5 g; ber. 10,0 g. Schmelzp. 115° (k. Th.), nachdem von etwa 95° ab Sintern eingesetzt hatte.

0,1130 g gaben 0,1580 CO_2 und 0,0453 H_2O.
0,1135 g „ 15,0 ccm Stickgas bei 21° und 750 mm Druck.

	Ber. für $C_6H_8O_5N_2$	Gef.
C	38,3	38,1
H	4,3	4,5
N	14,9	14,8

Der Stoff löste sich sehr leicht in Wasser, Alkohol, Aceton; etwas weniger in Essigester; wenig in Chloroform, Äther.

Zu einem interessanten Ergebnisse führte die energische Methylierung. Sie lieferte den in der vorhergehenden Arbeit „Abkömmlinge der Harnsäure“ beschriebenen *5-Methoxyhydantoin-5-carbonsäuremethylester.* 2 g Alloxansäuremethylester wurden mit 20 ccm wasserfreiem Methylalkohol, der mit Chlorwasserstoff gesättigt war, 2 Stunden im Rohre auf 100° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft, und der zurückbleibende Sirup aus 8 ccm Wasser von etwa 80° umkrystallisiert. Ausbeute 1,5 g; ber. 2,15 g. Der Schmelzpunkt lag ebenso wie der eines Gemisches mit reinem Methoxyhydantoincarbonsäuremethylester bei 136° (k. Th.).

Digitized by Google

Der Übergang eines Alloxansäureesters der offenen Formel in den Ätherester wäre mit der Kettenformel der Alloxansäure zur Not vereinbar, wird aber durch die Ringformel glatt erklärt. Daß ein in Stellung 5 stehendes Hydroxyl bei Hydantoinderivaten veräthert werden kann, ist früher[1]) festgestellt worden.

Ein Vergleich der beiden in Frage kommenden Formeln der Alloxansäure zeigt, daß die offene Formel ein beiderseits an Kohlenstoff gebundenes Carbonyl enthält, während ein solches in der Ringformel fehlt. Carbonyle, die beiderseits an Kohlenstoff gebunden sind, geben die üblichen *Carbonylreaktionen* mit Hydroxylamin, Phenylhydrazin, Semicarbazid, während diese Reaktionen bei einem nur einseitig an Kohlenstoff, andererseits an Stickstoff gebundenen Carbonyle versagen. Die eben genannten Reagenzien mußten also zur Entscheidung der Frage, ob Alloxansäure eine offene Formel oder eine Ringformel besitzt, brauchbar sein. An verwandten Stoffen, die mit ihnen reagieren, seien Brenztraubensäure, Mesoxalsäure, Alloxan genannt.

Zur Prüfung wurden wäßrige Lösungen von Alloxan, Alloxansäureester und 3-Methylhydantoin mit Lösungen von Phenylhydrazinchlorhydrat und Semicarbazidchlorhydrat, die mit Natriumacetat versetzt waren, gemischt. Alloxan[2]) reagierte unter Niederschlagsbildung, während die anderen Lösungen klar blieben. Mit Hydroxylaminchlorhydrat gab die Alloxanlösung beim Erwärmen eine Abscheidung von Violursäure[3]), während in den beiden anderen Fällen nichts erfolgte. Wir sehen in diesem Verhalten eine wesentliche Stütze der Ringformel.

Bemerkt sei, daß das Hydroxyl der Ringformel der Alloxansäure sich mit Phenylisocyanat nicht nachweisen

---

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 1612 (1910).

[2]) O. Kühling, Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 4141 (1891). O. Bromberg, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 132 (1897).

[3]) O. Ceresole, Ber. d. d. chem. Ges. **16**, 1133 (1883).

Digitized by Google

ließ. Dieses in manchen Fällen wichtige Reagens auf Hydroxyl versagt bekanntlich in anderen Fällen.

Eine weitere Stütze für die Ringformel der Alloxansäure sehen wir schließlich in dem Übergange von Alloxansäure in *Spiro-5,5-dihydantoin.* Mit der freien Alloxansäure selbst ließ sich die Umsetzung nicht verwirklichen, da sie beim Erhitzen mit Harnstoff eher Kohlendioxyd verliert, als daß sie sich mit Harnstoff umsetzt; wohl aber mit ihren Estern. Als Kondensationsmittel mußte Chlorwasserstoff zugegen sein.

Ein fein verriebenes Gemisch von 2 g Alloxansäuremethylester und 2 g Harnstoff wurde unter Einleiten von Chlorwasserstoff im Paraffinbade langsam bis auf 150° erhitzt. Die schwach gelbliche Schmelze wurde mit 5 g Wasser aufgekocht. Aus der Lösung schieden sich beim Abkühlen 0,5 g Spiro-5,5-dihydantoin aus; ber. 2,1 g. Das Präparat wurde aus der 100fachen Menge siedenden Wassers umkrystallisiert.

0,1231 g gaben 0,1473 CO_2 und 0,0278 H_2O.
0,0845 g „ 23,3 ccm Stickgas bei 21° und 746 mm Druck.

	Ber. für $C_5H_4O_4N_4$	Gef.
C	32,6	32,6
H	2,2	2,5
N	30,5	30,8

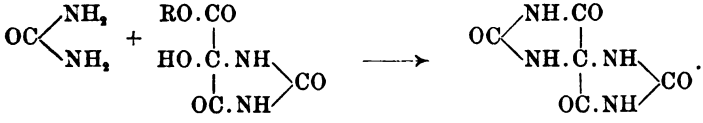
Das Präparat zersetzte sich oberhalb 380° und glich in Krystallform und Löslichkeit dem bekannten Spirodihydantoin. Beim Zusammenschmelzen von freier Alloxansäure mit Harnstoff entstand, selbst in Gegenwart von Chlorwasserstoff, nur ein Gemisch von Zersetzungsprodukten, aus dem nichts Reines zu gewinnen war.

Ebenso wie Alloxansäureester konnte auch Methoxyhydantoincarbonsäureester mit Harnstoff zu Spirodihydantoin umgesetzt werden. Ein fein verriebenes Gemisch von je 2 g dieser beiden Stoffe wurde unter Durchleiten eines starken Stromes Chlorwasserstoff im Paraffinbade auf 150° erhitzt. Nachdem das lebhafte Aufschäumen beendet, und eine klare Schmelze entstanden war, wurde

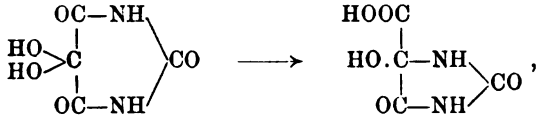
Digitized by Google

abkühlen gelassen. Die schwach gelbliche zähe Masse wurde mit 5 ccm kochendem Wasser, dem einige Tropfen Ammoniak zugesetzt wurden, gelöst und durch Ansäuern mit Salzsäure gefällt. Es schied sich 1,0 g Spirodihydantoin in den bekannten lanzettlichen Blättchen aus; ber. 2,1 g.

Die eben beschriebenen Bildungen von Spirodihydantoin erfolgen nach folgender Gleichung:



Die im Vorhergehenden beschriebenen Tatsachen machen nach unserer Meinung die *Formel der Alloxansäure* als einer *5-Oxyhydantoin-5-carbonsäure* sicher. Ihr Entstehen aus Alloxan beruht ersichtlich auf einer der Pinakolinumlagerung ähnlichen Umlagerung:



wie solche Umlagerungen schon mehrfach in der Harnsäurereihe beobachtet sind. Eigenartig ist bei ihnen, daß ein Stickstoffatom wandert. Als weitere Beispiele seien die Bildung von Hypokaffein aus 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoläther[1]) und die in der folgenden Arbeit beschriebene Bildung von Spirodihydantoin aus Harnsäureglykol genannt. Pinakolinähnliche Umlagerungen bilden zweifellos in der Harnsäurereihe eine wichtigere Rolle, als man bisher angenommen hat.

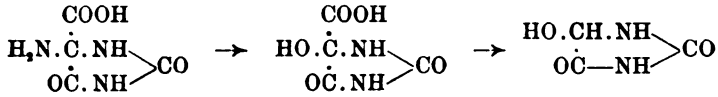
Noch eine weitere Beziehung wird durch die neue Formel der Alloxansäure geklärt. Piloty und Finckh[2]) faßten die *Oxonsäure* als 5-Aminohydantoin-5-carbonsäure

[1]) E. Fischer, diese Annalen **215**, 288 (1882). H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 282 (1911).

[2]) O. Piloty und C. Finckh, diese Annalen **333**, 91 ff. (1904).

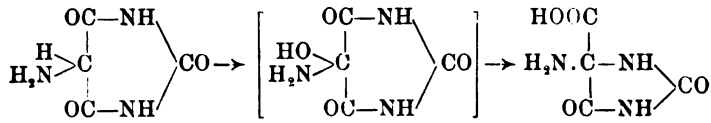
Digitized by Google

auf. Unter Zugrundelegung dieser Formel und der neuen Alloxansäure-Formel wird ihre Zersetzung nunmehr einleuchtend, wie folgende Formelreihe zeigt.



Oxonsäure — Alloxansäure — Glyoxylharnstoff

Die durch die Untersuchung von Piloty und Finckh wahrscheinlich gemachte Bildung von Oxonsäure bei der Oxydation von Uramil würde sich — ebenfalls unter Annahme einer Umlagerung — wie folgt erklären:



Uramil — Zwischenprodukt — Oxonsäure

Daß diese Beziehungen zu einem erneuten Studium des bisher noch nicht ausreichend untersuchten Glyoxylharnstoffs und auch der Oxonsänre aufmuntern, leuchtet ein. Es ist schon seit längerer Zeit in Aussicht genommen.

Schließlich noch eine Bemerkung! Es war bisher aufgefallen, daß Alloxan bei energischer *Oxydation in Parabansäure* übergeht. Das Herausoxydieren eines Carbonyls aus dem Sechsringe war unverständlich. Zweifellos tritt auch hier die Alloxansäure als Zwischenprodukt auf: sie entsteht in einer ersten Phase durch eine Umlagerung und wird in einer zweiten Phase, wie gezeigt, zu Parabansäure oxydiert.

Nach Abschluß und Veröffentlichung dieser Untersuchung in der Dissertation von Frl. Dr. Bergius (August 1915) erschien eine gleichzeitig ausgeführte Untersuchung von R. Behrend und R. Zieger[1]), in der Alloxansäuremethylester beschrieben ist. Sie stellten den

[1]) R. Behrend u. R. Zieger, diese Annalen **410**, 337 (1915).

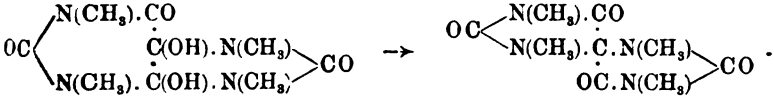
Digitized by Google

Stoff auf etwas anderem Wege dar und fanden einen um 4—5° höheren Schmelzpunkt. Sonst decken sich unsere Beschreibungen. Behrend und Zieger benutzten die alte, offene Formel der Alloxansäure.

V. Spirodihydantoine;

von *Heinrich Biltz, Myron Heyn, Margarete Bergius.*

Bei geeigneter Oxydation von Tetramethylharnsäure entsteht Tetramethylspiro-5,5-dihydantoin.[1]) Als Zwischenprodukt ist Tetramethylharnsäureglykol anzunehmen, das zweifellos äußerst unbeständig ist und eine der Pinakolinumlagerung ähnliche Umlagerung erleidet.



Gestützt wird die Annahme dieses Umsetzungsverlaufs durch die Überführung der 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoläther zu 1,3,9-Trimethylspirodihydantoin[2]), die beim Aufkochen mit Salzsäure erfolgt. Auch hier ist das entsprechende Harnsäureglykol so reaktionsfähig, daß es bisher auf keine Weise gefaßt werden konnte.

Es war von Interesse, festzustellen, ob auch beständigere Harnsäureglykole zu Spirodihydantoinen umgelagert werden können. Das gelang in einigen Fällen, und zwar ebenso wie bei den beiden obigen Fällen im sauren Medium. Dadurch vermehrt sich die Reihe von

[1]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 3012 (1897). H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 285 (1911).

[2]) E. Fischer, diese Annalen **215**, 277 (1882). H. Biltz, Ber. d. d. chem Ges. **44**, 282 (1911).

Digitized by Google

Beispielen solcher Umlagerungen, die der Pinakolinumlagerung ähnlich sind, und bei denen ein Stickstoffatom seine Bindung löst und an ein benachbartes Kohlenstoffatom wandert. Hierher gehört auch die in der vorhergehenden Arbeit beschriebene Bildung von Alloxansäure aus Alloxan.

Unsere neueren Erfahrungen haben ergeben, daß sich das Glykol der gewöhnlichen Harnsäure und das der 3,7-Dimethylharnsäure in Spirodihydantoine überführen lassen. Für die Herstellung des gewöhnlichen Spirodihydantoins wurde ein besonders einfacher Weg der Darstellung gefunden: es entsteht, mit Umgehung des Harnsäureglykols, direkt aus Alloxanmonohydrat und Harnstoff. Auf diese Weise ist es — wenigstens in kleiner Menge — bequem zu erhalten.

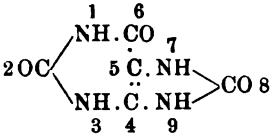
Das bisher unbekannte 1,9-Dimethylspirodihydantoin, das aus 3,7-Dimethylharnsäureglykol entsteht, konnte durch Methylieren in das bekannte Tetramethylspirodihydantoin übergeführt und dadurch als ein Derivat des Spirodihydantoins charakterisiert werden. Mit einer Lösung von basischem Bleiacetat — Bariumhydroxyd war hier nicht verwendbar — wurde es zu 1,6-Dimethylallantoin abgebaut, das schließlich zu 1-Methylhydantoin reduziert werden konnte. Hieraus ergibt sich die Stellung des einen Methyls; und da der Spirostoff zweifellos symmetrisch ist, auch die des zweiten Methyls.

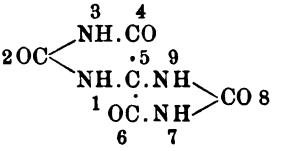
Ein isomeres 3,7-Dimethylspirodihydantoin wurde aus dem Di-silbersalze des Spirodihydantoins mit Jodmethyl erhalten. Seine Konstitution folgt daraus, daß im Spirodihydantoin die zwischen je zwei Carbonylen stehenden Imine[1]) sauer sind, ihr Wasserstoff also durch Silber und weiterhin durch Methyl ersetzt wird. Mit dieser Auffassung steht der Abbau im Einklange, der über 3,8-Dimethylallantoin zum bekannten 3-Methylhydantoin führt.

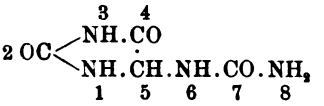
[1]) H. Biltz, diese Annalen **391**, 231 (1912).

Digitized by Google

Da die Bezifferung der Harnsäuren, Spirodihydantoine und Allantoine die unbequeme Eigenschaft besitzt, daß entsprechende Stellen mit verschiedenen Ziffern bezeichnet sind, seien die Ziffernschemata wiedergegeben:







Beschreibung der Versuche.

Spiro-5,5-dihydantoin.

Aus Harnsäureglykol. 5 g Harnsäureglykolhalbhydrat, das 2 Stunden bei 110° getrocknet war, wurden mit 20 g konz. Schwefelsäure $^1/_2$ Stunde auf siedendem Wasserbade erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und langsam in 80 ccm Wasser gegossen. Es schieden sich bald 0,5 g Spirodihydantoin in Gestalt kleiner, derber, lanzettlicher Blättchen ab; berechnet 4,4 g. Es zersetzte sich oberhalb 330°, besaß kochendem Wasser gegenüber eine Löslichkeit von rund 1 und war in jeder Beziehung mit den aus 5-Chlorpseudoharnsäure erhaltenen Präparaten identisch.

0,1522 g gaben 0,1820 CO_2 und 0,0344 H_2O.
0,1051 g „ 27,9 ccm Stickgas bei 15° u. 744 mm Druck.

	Ber. für $C_5H_4O_4N_4$	Gef.
C	32,6	32,6
H	2,2	2,5
N	30,5	30,4

Die Ausbeute wurde nicht verbessert, als Schwefelsäure, die etwas Schwefelsäureanhydrid enthielt, genommen wurde. Aus 5 g Harnsäureglykolhalbhydrat, 19 g konz. und 1 g rauchender Schwefelsäure wurden

Digitized by Google

durch halbstündiges Erwärmen auf 80° bei gleicher Aufarbeitung 0,6 g Spirodihydantoin gewonnen.

Beim Schmelzen zersetzt sich Harnsäureglykol unter Rötung weitgehend; ebenso verhielt es sich, als entwässerte Oxalsäure beigemengt wurde. Wurde aber ein Gemisch von 2 g Harnsäureglykolhalbhydrat und 2 g Harnstoff unter Einleiten von Chlorwasserstoff auf 150° erhitzt, so war zunächst Rötung, dann lebhaftes Aufschäumen zu beobachten; und schließlich entstand eine klare, schwach gelbliche Schmelze. Aus ihrer wäßrigen Lösung schieden sich 0,5 g Spirodihydantoin ab; berechnet 1,7 g. Die Ausbeute war bei diesem Verfahren also besser als nach der Schwefelsäuremethode.

Aus Alloxan und Harnstoff. Da Alloxan und Harnstoff leicht zu Harnsäureglykol zusammentreten, wurde versucht, aus einem Gemische beider direkt Spirodihydantoin herzustellen. Das gelang mit etwa 50 Proz. der auf Alloxan berechneten Ausbeute. Da Alloxan jetzt leicht zugänglich ist, ist das *der bequemste Weg zur Gewinnung von Spirodihydantoin.* Ein Mangel ist nur, daß es nicht möglich ist, größere Mengen mit gleich guter Ausbeute in *einer* Portion zu verarbeiten. Vielleicht gelingt es gelegentlich auch noch, diese Schwierigkeit zu überwinden.

Ein inniges Gemisch von 2 g Alloxanmonohydrat und 4 g Harnstoff wurde unter Einleiten eines lebhaften Stromes Chlorwasserstoff im Paraffinbade bis auf 150° erhitzt. Die Masse rötete sich zunächst stark, schäumte lebhaft auf und ging schließlich zu einer dicken Masse nieder. Aus der wäßrigen Lösung dieser Schmelze krystallisierte 1,1 g Spirodihydantoin; berechnet 2,3 g.

Leider ließ sich Alloxan nicht mit substituierten Harnstoffen in entsprechender Weise umsetzen.

Herr Prof. Dr. Beutell hatte die Freundlichkeit, die oben beschriebenen zwei Präparate von Spirodihydantoin mit einem aus Oxypseudoharnsäure hergestellten Präparate krystallographisch-optisch zu vergleichen. Er berichtet:

Digitized by Google

Spiro-5,5-dihydantoin aus Oxypseudoharnsäure. Wasserhelle, kleine, stengelige Kryställchen, die in einer Richtung tafelig abgeplattet sind. An den beiden Enden der langgestreckten Täfelchen tritt meist nur eine geneigte Fläche auf; die Kante, welche sie mit der Tafelfläche bildet, steht nicht genau senkrecht zur Längsausdehnung. In der Längsrichtung zeigen die Täfelchen prismatische Begrenzung. Der Auslöschungswinkel mit der Längsrichtung beträgt 27—29°.

Spiro-5,5-dihydantoin, das aus Harnsäureglykol mit konz. Schwefelsäure bereitet war, zeigte die gleiche krystallographische Ausbildung; als Winkel der Auslöschungsrichtung wurde unter dem Mikroskope 26—28° gemessen.

Ebenso verhielt sich *das aus Alloxan und Harnstoff bereitete Präparat;* nur wurden hier als Winkel der Auslöschungsrichtung 25—26° beobachtet.

Zweifellos sind alle drei Präparate identisch.

3,7-Di-silber-spiro-5,5-dihydantoin.

4,5 g Spirodihydantoin wurden mit 50 ccm Wasser übergossen und durch Zugabe von etwas konz. Ammoniaklösung als Ammoniumsalz gelöst. Diese Lösung wurde unter heftigem Umschütteln in eine Lösung von 10,5 g Silbernitrat (berechnet 8,4 g) in 200 ccm Wasser in kleinen Anteilen eingetragen, wobei sich das Silbersalz in Gestalt sehr kleiner, sechsseitiger Plättchen mit gerundeten Ecken sofort ausschied. Beim Kühlen mit Eiswasser vermehrte sich die Ausbeute. Erhalten wurden 10 g; berechnet 10,6 g.

Größere, schönere und besser filtrierbare Krystalle erhielten wir, als die gleichen Lösungen je auf 80—90° erwärmt und dann gemischt wurden. Aus der zunächst entstehenden klaren Lösung kamen in gleicher Ausbeute nette Krystalle.

0,1968 g gaben bei 150° 0,0168 g Wasser ab.
0,2448 g „ 0,1203 g Ag.

Ber. für $C_5H_2O_4N_4Ag_2 + 2H_2O$		Gef.
H_2O	8,3	8,5
Ag	49,7	49,1

Digitized by Google

Die Abspaltung von Krystallwasser konnte man bei vorsichtigem Erhitzen des Salzes im Röhrchen beobachten.

3,7-Dimethylspiro-5,5-dihydantoin.

3,8 g Spirodihydantoindisilbersalz wurden mit etwas trocknem Silberoxyd und 4,5 g Jodmethyl im Rohre 12 Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Inhalt mit etwas Äther aus dem Rohre gespült und nach Wegdunsten des Äthers mit 20 ccm Wasser ausgekocht. Das Filtrat wurde bis zur beginnenden Krystallisation auf dem Wasserbade eingeengt. Ausbeute 1,05 g; berechnet 1,86 g, d. h. 56 Proz. der berechneten Menge. Die kleinen Prismen wurden durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt, wobei der Schmelzpunkt wesentlich stieg. Schmelzp. 297—298° (k. Th.) ohne Zersetzung.

0,1529 g gaben 0,2206 CO_2 und 0,0584 H_2O.
0,0794 g „ 18,2 ccm Stickgas bei 16° u. 756 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_8O_4N_4$	Gef.
C	39,6	39,3
H	3,8	4,3
N	26,4	26,5

Der Stoff zeigte kochendem Wasser gegenüber eine Löslichkeit von etwa 10; in Alkohol löste er sich ziemlich schwer, in den übrigen organischen Lösungsmitteln etwas leichter.

Es sei bemerkt, daß sich das Silbersalz mit Äthyljodid nicht zu einem Diäthylspirodihydantoin umsetzen ließ, wie überhaupt das Äthylieren in der Puringruppe vielfach Schwierigkeiten machte.

3,7-Dimethylspirodihydantoin wurde mehrfach auch beim Methylieren von Spirodihydantoin mit Methylsulfat und Natronlauge erhalten; doch gelang es bisher nicht, die Bedingungen einer zuverlässigen Darstellungsmethode zu finden; öfters wurde statt seiner ein Gemisch erhalten, das kaum zu trennen war.

Digitized by Google

3,8-Dimethylallantoin.

Eine Lösung von 2 g 3,7-Dimethylspirodihydantoin in 20 ccm heißem Wasser wurde in einem Kolben 2 bis 3 Stunden mit 5 g einer Lösung von basischem Bleiacetat[1]) auf siedendem Wasserbade erhitzt. Dabei schieden sich 1,8 g Bleicarbonat aus; für Abgabe eines Mols Kohlensäure berechnen sich 2,5 g. Aus dem Filtrate wurde Blei mit Schwefelwasserstoff gefällt; nun wurde wieder filtriert und dann auf dem Wasserbade eingedampft. Der farblose, amorphe Rückstand krystallisierte beim Anreiben. Ausbeute 1,1 g, d. h. rund 65 Proz. der berechneten Ausbeute. Das Rohprodukt wurde aus 10 ccm Eisessig umkrystallisiert: 0,9 g derbe, aber undeutlich ausgebildete Prismen. Schmelzp. 222° (k. Th.) unter Gelbfärbung und schwachem Aufschäumen.

0,1190 g gaben 0,1700 CO_2 und 0,0602 H_2O.
0,0793 g „ 21,0 ccm Stickgas bei 20° u. 753 mm Druck.

	Ber. für $C_6H_{10}O_3N_4$	Gef.
C	38,7	39,0
H	5,4	5,7
N	30,1	30,0

Der Stoff löste sich sehr leicht in Wasser; weniger in Eisessig; und kaum in den anderen üblichen Lösungsmitteln.

Überführung in 3-Methylhydantoin. 0,5 g wurden mit 5 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure unter Zugabe eines Körnchens Phosphoniumjodid auf siedendem Wasserbade reduziert. Die farblose Lösung wurde bei Unterdruck und Wasserbadtemperatur eingedampft, und der Rückstand aus Alkohol krystallisiert. So wurden 0,2 g 3-Methylhydantoin erhalten; ber. 0,3 g. Schmelzp. 185° (k. Th.): ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit 3-Methylhydantoin.

[1]) Vgl. E. Fischer, diese Annalen **215**, 292 (1882). Bariumhydroxyd, das sich in anderen Fällen bewährt hatte, war hier ebenso wie bei dem im folgenden beschriebenen Isomeren unwirksam: bei kurzer Dauer war keine wesentliche Einwirkung zu erkennen, bei längerer trat weitgehende Zersetzung ein.

Digitized by Google

1,9-Dimethylspiro-5,5-dihydantoin.

5 g 3,7-Dimethylharnsäureglykol[1]) wurden mit 20 g konz. Schwefelsäure $^1/_2$ Stunde auf siedendem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in etwa 80 ccm Wasser gegossen. Aus dieser Lösung wurde die Hauptmenge Schwefelsäure mit einer konz. wäßrigen Lösung von 35 g krystallisiertem Bariumchlorid ausgefällt, und das Filtrat auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft. Die Abscheidung wurde durch Kühlen und starkes Anreiben der Gefäßwand befördert. So wurden 1,5 g Rohprodukt erhalten, ber. 4,6 g, d. h. rund 33 Proz. der berechneten Menge. Umkrystallisieren aus der zwanzigfachen Menge Wasser lieferte kleine, vierseitige, zugespitzte Prismen. Auch konnte aus der sieben- bis achtfachen Menge Alkohol umkrystallisiert werden. Schmelzp. 264—265° (k. Th.).

0,1581 g gaben 0,2285 H_2O und 0,0627 H_2O.
0,1049 g „ 24,1 ccm Stickgas bei 19° u. 759 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_8O_4N_4$	Gef.
C	39,6	39,4
H	3,8	4,4
N	26,4	26,4

Der Stoff löste sich leicht in Alkohol und Methylalkohol; weniger in Aceton, Eisessig, Wasser (Löslichkeit bei Siedehitze 5); noch weniger in Essigester; und kaum in Ligroin, Chloroform, Benzol, Äther.

Di-silbersalz. Eine Lösung von 2 g 1,9-Dimethylspirodihydantoin in 100 ccm siedendem Wasser wurde mit 5 g frischem Silberoxyd tüchtig durchgeschüttelt und heiß filtriert. Das Filtrat wurde im Dunkeln auf siedendem Wasserbade auf einen kleinen Raum eingeengt und gut gekühlt, wobei sich undeutliche Täfelchen ausschieden. Ausbeute 1,2 g; ber. 4,0 g. Da beim Erhitzen im Glührörchen etwas Wasser zu entweichen schien, wurde bei 150° getrocknet.

[1]) H. Biltz, E. Topp, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 1524 (1911).

Digitized by Google

0,2288 g gaben 0,1216 Ag.

	Ber. für $C_7H_6O_4N_4Ag_2$	Gef.
Ag	50,5	53,1

Überführung in Tetramethylspirodihydantoin. Zum Nachweise dafür, daß wirklich ein methyliertes Spirodihydantoin vorlag, wurde der Stoff durch Methylieren in das bekannte Tetramethylspirodihydantoin übergeführt. Eine Lösung von 1 g 1,9-Dimethylspirodihydantoin und 1 g Natriumhydroxyd in 7 ccm Wasser wurde 5 Minuten mit 7 g Dimethylsulfat kräftig durchgeschüttelt. Dann wurde durch ein feuchtes Filter filtriert. Aus dem Filtrate wurden 0,5 g Tetramethylderivat erhalteu. Nach dreimaligem Krystallisieren aus Alkohol war der Schmelzpunkt konstant, nämlich 228° (k. Th.); der Schmelzpunkt eines Gemisches mit reinem Tetramethylspirodihydantoin lag ebenso.

In entsprechender Weise ließ sich das 3,7-Dimethylspirodihydantoin mit Methylsulfat nicht höher methylieren, was mit der gewählten Formulierung im Einklange steht; sind doch die reaktionsfähigen Wasserstoffatome in ihm schon durch Methyl ersetzt.

1,6-Dimethylallantoin.

2 g 1,9-Dimethylspirodihydantoin wurden in der oben bei seinem Isomeren beschriebenen Weise mit basischem Bleiacetat umgesetzt. Dabei schieden sich 2,1 g Bleicarbonat ab; ber. für 1 Mol Kohlensäure 2,5 g. Ausbeute an Rohprodukt 0,8 g; ber. 1,7 g. Umkrystallisieren aus Eisessig lieferte zunächst 0,5 g flache, zugespitzte Nadeln. Schmelzp. 226—227° (k. Th.) unter Aufschäumen. Aus der Mutterlauge kamen auf Zugabe von Äther noch 0,2 g.

0,1200 g gaben 0,1696 CO_2 und 0,0615 H_2O.
0,0980 g „ 26,2 ccm Stickgas bei 19° und 751 mm Druck.

	Ber. für $C_6H_{10}O_3N_4$	Gef.
C	38,7	38,5
H	5,4	5,7
N	30,1	30,3

Digitized by Google

Der Stoff löste sich sehr leicht in Wasser; weniger in Eisessig; und kaum in den anderen üblichen Lösungsmitteln.

Überführung in 1-Methylhydantoin. Aus 0,5 g wurden in der oben beschriebenen Weise 0,2 g 1-Methylhydantoin erhalten; ber. 0,3 g. Schmelzp. 159—160°; ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit 1-Methylhydantoin.

Versuche zur Gewinnung weiterer methylierter Spirodihydantoine.

9-Methylharnsäureglykol konnte durch Erhitzen mit der vierfachen Gewichtsmenge konz. Schwefelsäure nicht in 7-Methylspirodihydantoin übergeführt werden. Beim Aufarbeiten in der beim 1,9-Dimethylspirodihydantoin beschriebenen Weise wurde ein Teil des Glykols unverändert zurückerhalten; die Hauptmenge war in eine sirupöse Masse übergegangen, die wohl nicht einheitlich war.

1,3-Dimethylharnsäureglykol, das aus Dimethylalloxan[1]) und Harnstoff dargestellt[2]) war, gab beim Erwärmen mit konz. Schwefelsäure eine starke Gasentwicklung. Nach Verdünnen mit Wasser schieden sich rund 10 Proz. Tetramethylalloxantin[3]) in Gestalt sechsseitiger Täfelchen ab. Nach Entfernung der Schwefelsäure aus der Lösung wurden beim Aufarbeiten noch weitere 5 Proz. Tetramethylalloxantin und in geringer Menge andere Kryställchen erhalten, die nicht weiter untersucht wurden.

Eine weitere Möglichkeit zur Gewinnung alkylierter Spirodihydantoine bestand darin, die in der vorhergehenden Arbeit beschriebene Methode der Einwirkung von Harnstoff auf Methoxyhydantoincarbonsäureester auszudehnen auf alkylierte Harnstoffe. Versuche wurden

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **45**, 3674 (1912).
[2]) H. Biltz und K. Strufe, diese Annalen **404**, 134 (1914).
[3]) H. Biltz und K. Strufe, diese Annalen **404**, 146 (1914).

Digitized by Google

mit Methyl-, Äthyl-, Phenyl-, Dimethyl-, Diäthyl-, Diphenylharnstoff gemacht. Aber ohne jeden Erfolg. Auch aus Alloxan oder Harnsäureglykol mit den obengenannten alkylierten Harnstoffen wurde keine Spur eines alkylierten Spirodihydantoins erhalten.

VI. Abkömmlinge der 9-Methylharnsäure;

von *Heinrich Biltz* und *Myron Heyn.*

9-Methylharnsäure ist schwer zugänglich. Wir hätten uns die zu ihrer Untersuchung erforderliche Menge auf dem bisher angegebenen Wege kaum beschaffen können Deshalb war es für uns recht erfreulich, daß sich ein nahes Derivat von ihr aus leicht zugänglichem Ausgangsmateriale gewinnen ließ: *9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure* (I), die sich als ein verhältnismäßig beständiger und schwer löslicher Stoff erwies. Sie schied sich aus, als Chlor in ein Gemisch von Eisessig und einer rohen Monomethylharnsäure eingeleitet wurde, die durch Methylieren von Harnsäure mit Methyljodid und Kalilauge erhalten war. Daß solche Methylierungsprodukte 9-Methylharnsäure in untergeordneter Menge enthalten, hat schon E. Fischer angegeben[1]); doch war es bisher noch nicht gelungen, sie selbst oder Derivate von ihr daraus zu gewinnen; wenigstens fanden wir in der Literatur keine Angaben darüber.

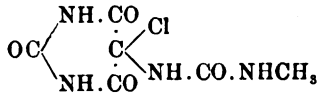
9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure (I) krystallisierte mit einem halben Mol Eisessig und konnte von ihm nicht befreit werden. Mit Wasser setzte sie sich zu *9-Methylharnsäureglykol* um, das schon früher aus Alloxan und

[1]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 461 (1899).

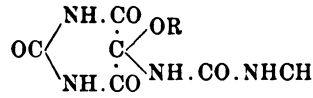
Digitized by Google

Monomethylharnstoff synthetisch dargestellt[1]) und zwei Jahre später in seiner Konstitution aufgeklärt[2]) worden war. Diese Beziehung zum 9-Methylharnsäureglykole beweist, daß unser Chlorierungsprodukt ein Derivat der 9-Methylharnsäure ist. Mit Methyl- und Äthylalkohol setzt es sich zu den entsprechenden *9-Methyl-5-alkoxypseudoharnsäuren* (II) um, die sich durch kochendes Wasser leicht zu den *9-Methylharnsäureglykolhalbäthern* (III) isomerisieren ließen.

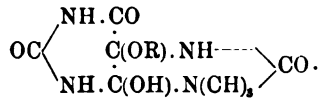
I



II

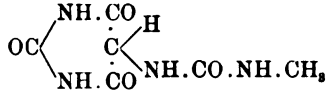


III.

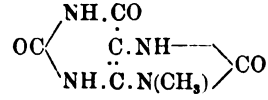


Die 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure und die 9-Methyl-5-alkoxypseudoharnsäuren lassen sich zu *9-Methylpseudoharnsäure* (IV) reduzieren. 9-Methylpseudoharnsäure war bislang nicht bekannt, da der übliche Weg der Darstellung von Pseudoharnsäuren aus den Uramilen versagt, wenn Methyl an Stellung 9 zu stehen kommen soll, also statt Cyansäure deren Methylester verwandt werden müßten. Durch Kochen mit viel konz. Salzsäure ließ sich 9-Methyl-

IV



V



pseudoharnsäure schließlich in *9-Methylharnsäure* (V) überführen.

Zur Identifizierung des erhaltenen Präparates mit 9-Methylharnsäure wurde die Löslichkeit in Wasser gemessen, die auffallend gering ist; und ferner wurde es

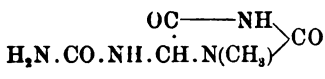
[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 1516 (1910).

[2]) H. Biltz u. M. Heyn, Ber. d. d. chem. Ges. **45**, 1669 (1912).

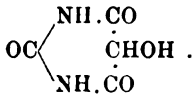
Digitized by Google

zu *1-Methylallantoin* (VI) und andererseits zu *Alloxantin* und *Dialursäure* (VII) oxydiert.

VI



VII



Wie nicht anders zu erwarten war, ging 9-Methylharnsäure unter dem Einflusse von Chlor in Gegenwart von Eisessig und einem Mol Wasser mit guter Ausbeute in *9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure* über.

Beschreibung der Versuche.

Ausgangsmaterial.

Als Ausgangsmaterial für die Gewinnung von Derivaten der 9-Methylharnsäure diente ein durch Methylierung von Harnsäure mit Jodmethyl in alkalischer Lösung erhaltenes Präparat. Die Methylierung wurde in einem getriebenen Rundkolben[1]) aus etwa 3 mm dickem, am oberen Ende des Halses etwa 4 mm dickem Kupferbleche, der an den Nähten zusammengefalzt und mit Hartlot verlötet war, vorgenommen; der Kolben faßte $2^1/_2$ Liter und ließ sich durch Verschraubung und Gummiringdichtung verschließen.

In einer Reibschale wurden 30 g rohe Harnsäure mit Wasser verrieben und mit weiteren Mengen Wasser — zusammen 2 Litern — in den Kolben gespült. Durch Zugabe von 30 g Stangenkali entstand beim Umschütteln eine braune Lösung. Nun wurden 57 g Methyljodid hinzugefügt, die Flasche verschlossen und unter öfterem Umschütteln 2 Stunden im Wasserbade erhitzt. Dann wurde sofort nach dem Hinausnehmen aus dem Wasserbade die Verschraubung sehr langsam und vorsichtig geöffnet, damit nicht durch Herauskochen des Inhaltes Verlust einträte, und die heiße klare Lösung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Wir vermieden, den Kolbeninhalt

[1]) Vgl. E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 2727 Anm. (1899).

Digitized by Google

im Kolben erkalten zu lassen, weil er dabei erstarrt und dann weniger bequem aus dem Kolben zu entfernen war. Nach etwa 10 Stunden Stehens bei niederer Temperatur wurde die hellbraune Ausscheidung abgesaugt. Ausbeute 20—25 g. Unter dem Mikroskope sah man langgezogene, lanzettliche Blättchen oder Spindeln. Eine Probe des Präparates löste sich in etwa 250 Tln. siedenden Wassers.

9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure.

In ein Gemisch von 40 g des eben beschriebenen, fein zerriebenen Produktes und 160 ccm Eisessig, das sich in einem Erlenmeyerkolben befand, wurde unter starkem Schütteln und Kühlen mit Wasser oder Eiswasser Chlor in kräftigem Strome geleitet. In 5—10 Minuten löste sich alles zu einer klaren, dunkelbraunen Lösung. Länger durfte nicht chloriert werden, da die Ausbeute sonst stark sinkt. Die Temperatur mußte sorgfältig unterhalb 10° erhalten werden. Man ließ den Kolben unter Verschluß mit einem Chlorcalciumrohre 10—15 Stunden an einem kühlen Platze stehen, saugte dann ab, wusch mit Eisessig und reichlich mit Äther und trocknete im Vakuumexsiccator. Ausbeute 8 bis 12 g.[1]) Die so aus roher Harnsäure erhaltenen Präparate waren schwach hellbräunlichgrau gefärbt; farblose Präparate erhielt man aus reiner Harnsäure. Unter dem Mikroskope wiesen sie die Gestalt lanzettlicher Blättchen auf, die je nach der Geschwindigkeit der Krystallabscheidung schmäler oder breiter ausgebildet waren. Schmelzp. 208—210° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung. Es war nicht möglich, den Stoff ohne Veränderung umzukrystallisieren.

Die Analyse ergab, daß der Stoff $^1/_2$ Mol Eisessig enthält.

0,2070 g gaben 0,2364 CO_2 und 0,0650 H_2O und 0,0284 Cl.
0,0938 g „ 17,2 ccm Stickgas bei 16° und 747 mm Druck.

[1]) Bei einem Versuche wurden 60 g auf einmal verarbeitet und 15,2 g 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure erhalten.

Digitized by Google

Ber. für $C_6H_7O_4N_4Cl$, $\frac{1}{2}CH_3COOH$		Gef.
C	31,7	31,2
H	3,4	3,5
N	21,2	21,0
Cl	13,4	13,7

Der Krystalleisessig ließ sich auch durch 10stündiges Schütteln mit wasserfreiem Äther nicht entfernen. Eine Chlorbestimmung eines so behandelten Präparates gab denselben Gehalt an Chlor.

0,2704 g gaben 0,1522 AgCl.

Ber. für $C_6H_7O_4N_4Cl$, $\frac{1}{2}CH_3.COOH$		Gef.
Cl	13,4	13,9

Da es nicht ausgeschlossen zu sein schien, daß 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure mit 1 Mol Eisessig auskrystallisiert, dieses beim Waschen mit Äther aber schon zum Teil verliert, wurde ein neues Präparat bei seiner Darstellung nur mit Eisessig gewaschen; die eisessig-feuchte Masse wurde in dünner Schicht auf Ton gestrichen und so im Vakuumexsiccator getrocknet. Das Präparat roch nicht mehr nach Eisessig und schmolz bei 208 - 210° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung.

0,2280 g gaben 0,2689 CO_2 und 0,0705 H_2O und 0,0321 Cl.
0,1516 g „ 29,0 ccm Stickgas bei 19° und 744 mm Druck.

Ber. für $C_6H_7O_4N_4Cl$, $\frac{1}{2}CH_3.COOH$		Gef.
C	31,7	32,2
H	3,4	3,5
N	21,2	21,5
Cl	13,4	14,1

Aus all dem ergibt sich, daß der Stoff in der Tat $^1/_2$ Mol Krystalleisessig enthält.

Überführung in 9-Methylharnsäureglykol. 1,5 g 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure wurden mit 3 ccm lauwarmem Wasser bis zur Lösung verrieben. Aus dieser Lösung kam bei zehnstündigem Stehen bei niederer Temperatur 0,4 g Krystallabscheidung. Umkrystallisation aus 8 ccm siedendem Wasser gab 0,3 g Reinprodukt, das farblos war und sich in jeder Beziehung mit synthetischem 9-Methylharnsäureglykol als identisch erwies. Schmelzp. 208 bis 209° (k. Th.) unter Aufschäumen.

Digitized by Google

Herr Dr. Siegfried Riedel war so freundlich, im hiesigen mineralogischen Institute der Universität einen Vergleich des Präparates mit einem synthetischen Präparate vorzunehmen. Beide Präparate waren zu kleinen Täfelchen krystallisiert, und zwar waren die des synthetischen Präparates stets lang gestreckt, die anderen teilweise auch breiter ausgebildet. Der Umriß der Täfelchen war stets sechsseitig; die Winkel an den Längsseiten betrugen rund 128° und 100°. Die Auslöschungsschiefe zwischen gekreuzten Nikols bei parallel polarisiertem Lichte betrug auf der tafelförmigen Fläche etwa 13° gegen die Längsachse.

Dasselbe 9-Methylharnsäureglykol entstand, als 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure mit Eiswasser umgesetzt wurde; nur erfolgte die Umsetzung langsamer. Es gelang nicht, die isomere 9-Methyl-5-oxypseudoharnsäure zu fassen.

9-Methyl-5-methoxypseudoharnsäure.

0,8 g 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure verloren beim Verreiben mit 10 ccm Methylalkohol den Chlorgehalt, ohne daß ein Lösungsvorgang oder Wärmeentwicklung zu erkennen war, und gingen in 9-Methyl-5-methoxypseudoharnsäure über. Ausbeute 0,6 g. Krystallisation aus 12 ccm siedendem Methylalkohol gab 0,4 g Reinprodukt. Schmelzp. 195—196° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung. Achteckige Täfelchen oder quadratische Täfelchen mit abgestumpften Ecken.

0,1557 g gaben 0,2069 CO_2 und 0,0650 H_2O.
0,0918 g „ 20,0 ccm Stickgas bei 18° und 746 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_{10}O_5N_4$	Gef.
C	36,5	36,2
H	4,4	4,7
N	24,4	24,7

Der Stoff löste sich in siedendem Methylalkohol mit der Löslichkeit etwa 6 und krystallisierte beim Abkühlen wieder aus. In den übrigen üblichen organischen Lösungs-

Digitized by Google

mitteln löste er sich zumeist schwer oder gar nicht. Beim Umkrystallisieren aus Wasser fand Isomerisierung zum Halbäther statt.

9-Methyl-4-oxy-5-methoxy-4,5-dihydroharnsäure
(9-Methylharnsäureglykolmethylhalbäther).

0,8 g 9-Methyl-5-methoxypseudoharnsäure wurden aus 5 ccm kochendem Wasser umkrystallisiert. Es krystallisierten 0,6 g, die von 150° ab leicht sinterten und bei 168—169° unter geringer Rötlichfärbung und geringer Blasenbildung schmolzen. Der Ringschluß war also größtenteils erfolgt. Wiederholung der Krystallisation lieferte 0,5 g Reinprodukt. Derbe Würfel oder Rhomboeder. Schmelzp. 170—172° (k. Th.) ohne Färbung; nur einige Bläschen entwickelten sich. Sublimierbar.

0,1140 g gaben 0,1532 g CO_2 und 0,0444 g H_2O.
0,0778 g „ 16,5 ccm Stickgas bei 16° und 745 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_{10}O_5N_4$	Gef.
C	36,5	36,7
H	4,4	4,4
N	24,4	24,2

Der Stoff löste sich in siedendem Wasser mit der Löslichkeit etwa 16; er löste sich ferner in Methylalkohol, Eisessig; weniger in Chloroform; und kaum in den übrigen üblichen Lösungsmitteln.

Reduktion zu 3-Methylhydantoin. Daß wirklich ein Harnsäureglykolhalbäther entstanden war, bewies die Reduktion zu 3-Methylhydantoin. 1 g wurde in üblicher Weise mit 5 g konzentrierter Jodwasserstoffsäure reduziert. Nach Eindampfen bei Unterdruck wurde der Rückstand aus wenig Alkohol krystallisiert. Ausbeute 0,2 g 3-Methylhydantoin. Schmelzp. 185° (k. Th.); ebenso schmolz ein Gemisch mit einem Vergleichspräparate.

9-Methyl-5-äthoxypseudoharnsäure.

3 g 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure setzten sich beim Verreiben mit 6 g entwässertem Alkohol, ohne daß Erwärmung oder Lösung wahrzunehmen war, zu 2,5 g

Digitized by Google

9-Methyl-5-äthoxypseudoharnsäure um. Krystallisation aus siedendem Alkohol gab farblose, feine Nädelchen. Schmelzp. 222° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung.

0,1396 g gaben 0,2006 CO_2 und 0,0644 H_2O.
0,1006 g „ 19,8 ccm Stickgas bei 17° und 761 mm Druck.

	Ber. für $C_8H_{12}O_5N_4$	Gef.
C	39,3	39.2
H	5,0	5,2
N	23,0	22,9

Der Stoff löste sich in Alkohol schwer; die Löslichkeit betrug bei Siedehitze etwa 0,75. Als aus Wasser umkrystallisiert wurde, erfolgte auch hier Umlagerung zum isomeren Halbäther.

9-Methyl-4-oxy-5-äthoxy-4,5-dihydroharnsäure
(9-Methylharnsäureglykoläthylhalbäther).

Aus 0,6 g 9-Methyl-5-äthoxypseudoharnsäure entstanden bei zweimaligem Krystallisieren aus etwa 5 ccm Wasser 0,3 g reiner Halbäther. Dünne, seideglänzende Blättchen von sechsseitigem Umrisse. Schmelzp. 190—192° (k. Th.) ohne Färbung und mit sehr geringer Gasentwicklung.

0,0867 g gaben 0,1250 CO_2 und 0,0381 H_2O.
0,0529 g „ 11,0 ccm Stickgas bei 16° und 732 mm Druck.

	Ber. für $C_8H_{12}O_5N_4$	Gef.
C	39,3	39,3
H	5,0	4,9
N	23,0	23,1

In kochendem Wasser löste sich der Halbäther mit einer Löslichkeit von etwa 5; ziemlich wenig löste er sich in Alkohol, Eisessig; und kaum in den übrigen üblichen organischen Lösungsmitteln.

Bemerkenswert ist, daß sowohl bei den beiden Alkoxypseudoharnsäuren wie auch bei den beiden Halbäthern der 9-Methylharnsäure je die Äthyläther einen höheren Schmelzpunkt als die Methyläther zeigen.

9-Methylpseudoharnsäure.

Darstellung aus 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure. 6,5 g 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure lösten sich in einer

Digitized by Google

Lösung von 10 g krystallisiertem Stannochlorid in 20 ccm konz. Salzsäure bei öfterem Umrühren auf. Bald begann reichliche Abscheidung von 9-Methylpseudoharnsäure. Nach etwa einer halben Stunde wurde das Gemisch mit 100 ccm Wasser, zu dem 5 ccm konz. Salzsäure gesetzt waren, verdünnt, und die Mischung mit Eis gekühlt. Nach einigen Stunden wurde abgesaugt und mit salzsäurehaltigem Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 4 g, d. h. 90 Proz. der berechneten Menge. Die Krystalle waren schlecht ausgebildet: meist Nadeln oder Prismen mit schräger Endfläche. Schmelzp. 260—261° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung. Der Stoff löste sich in Wasser sehr wenig; bei Siedehitze betrug die Löslichkeit etwa 0,14 g. In den übrigen üblichen Lösungsmitteln löste er sich nicht. Er hielt 1 Mol Krystallwasser sehr fest; beim Versuche, es durch Erhitzen auf 150° zu entfernen, begann schon langsam Zersetzung und Rötung.

0,1651 g gaben 0,1988 CO_2 und 0,0662 H_2O.
0,1077 g „ 23,6 ccm Stickgas bei 17° und 761 mm Druck.

Ber. für $C_6H_8O_4N_4$, H_2O		Gef.
C	33,0	32,8
H	4,6	4,5
N	25,7	25,5

Darstellung aus 9-Methyl-5-äthoxypseudoharnsäure. 1 g 9-Methyl-5-äthoxypseudoharnsäure wurde mit 10 g Eisessig, der mit Jodwasserstoff gesättigt war, auf schwach siedendem Wasserbade etwa 5 Minuten auf 40—50° erhitzt. Durch Zugabe von wenig Phosphoniumjodid und einigen Tropfen Wasser wurde die Lösung entfärbt und dann in 50 ccm Wasser gegossen. Nach einigen Stunden wurde abgesaugt. Ausbeute 0,5 g, d. h. 55 Proz. der berechneten Menge. Schmelzp. 260—261° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung.

9-Methylharnsäure.

9-Methylpseudoharnsäure schließt nur sehr schwer zur 9-Methylharnsäure zusammen.

Digitized by Google

1 g 9-Methylpseudoharnsäure wurde in 500 ccm heißer 20prozentiger Salzsäure gelöst, und die Lösung auf etwa 100 ccm eingekocht. Währenddessen schied sich eine Fällung aus. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur wurde mit 500 ccm Wasser verdünnt und am nächsten Morgen abgesaugt. Ausbeute 0,8 g; berechnet 0,82 g. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt mit 75 ccm heißem Wasser verrieben und durch Zugabe von Ammoniak gelöst; die Lösung wurde mit 1—2 g Tierkohle einige Minuten gekocht, und das Filtrat mit Salzsäure gefällt. Nach Abkühlen wurden 0,7 g Reinprodukt erhalten. Farblose, unregelmäßig ausgebildete Blättchen. Schmelzp. etwa 380—400° (nicht korr.) unter Bräunung. Die Löslichkeitsbestimmung, über deren Einzelheiten in der folgenden Arbeit berichtet ist, ergab, daß 1 Tl. 9-Methylharnsäure zur Lösung 1830 Tle. siedendes Wasser braucht.

Diese geringe Löslichkeit erweist den Stoff als 9-Methylharnsäure.[1]) In Frage käme noch die 1-Methylharnsäure, die auch sehr schwer löslich ist. Zu der 1-Methylharnsäure gehört aber eine verhältnismäßig leicht lösliche 1-Methylpseudoharnsäure, während unsere 9-Methylpseudoharnsäure, wie oben angegeben wurde, sich in Wasser sehr wenig löst. Die Analyse ergab:

0,1947 g gaben 0,2823 CO_2 und 0,0678 H_2O.
0,1662 g „ 0,2402 CO_2 „ 0,0533 H_2O.

	Ber. für $C_6H_6O_3N_4$	Gef.	
C	39,6	39,5	39,4
H	3,3	3,9	3,6

Zum sicheren Nachweise der Stellung des Methyls in unserer Methylharnsäure wurden Proben in alkalischer und in saurer Lösung oxydiert. Durch geeignete Aufarbeitung wurden 1-Methylallantoin (α-Methylallantoin) und anderseits Alloxantin und Dialursäure erhalten. Das Entstehen von Alloxantin und Dialursäure beweist,

[1]) Als Annäherungswert gibt E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. 17, 332, 1777 (1884) an, daß 1 Tl. 9-Methylharnsäure zur Lösung mehr als 2000 Tle. Wasser brauche.

Digitized by Google

daß Methyl nicht im Pyrimidin-, sondern im Glyoxalonringe, d. h. in Stellung 7 oder 9 steht, während Bildung von 1-Methylallantoin[1]) nur bei 3-Methylharnsäure und 9-Methylharnsäure beobachtet worden ist. Damit ist exakt bewiesen, daß wir 9-Methylharnsäure erhalten haben.

Überführung in 1-Methylallantoin. Nach E. Fischers und Fr. Achs Vorschrift wurden 0,8 g unserer 9-Methylharnsäure in alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat oxydiert. Es wurden rund 0,15 g 1-Methylallantoin erhalten, also ganz die gleiche Ausbeute wie bei Fischer und Ach. Krystallisation aus wenig heißem Wasser gab vierseitige Prismen, Schmelzp. 250—252° (k. Th.), Zersetzung; E. Fischer und Ach fanden den Schmelzpunkt gegen 250° (Zersetzung), während 3-Methylallantoin sich bei 226—227° zersetzt.

Überführung in Alloxantin und Dialursäure. 0,8 g unserer 9-Methylharnsäure wurden nach der Vorschrift von H. Biltz und P. Damm[2]) mit Salzsäure und Kaliumchlorat zu Alloxan oxydiert, und dieses unter Kühlung mit Eis durch Salzsäure und Stannochlorid[3]) zu *Alloxantin* reduziert. Ausbeute 0,4 g. Derbe Rhomboeder. Schmelzp. 253—255° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung.

0,4 g dieses Alloxantins wurden durch Erhitzen mit salzsaurer Stannochloridlösung[2]) weiter reduziert. Es kamen 0,25 g *Dialursäure*, die nach Umkrystallisieren aus 5 ccm heißem Wasser kurze, derbe Prismen darstellte und bei 213—215° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung schmolz. Unsere Präparate wurden mit vorhandenen Präparaten von Alloxantin und Dialursäure verglichen und erwiesen sich mit ihnen vollkommen gleich.

---

[1]) E. Fischer und Fr. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 2747—2748 (1899).

[2]) H. Biltz und P. Damm, Ber. d. d. chem. Ges. **46**, 3664 (1913).

[3]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **45**, 3673 (1912).

Digitized by Google

9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure aus 9-Methylharnsäure.

Zum bündigen Beweise dafür, daß das Ausgangsmaterial dieser Untersuchung wirklich 9-Methylharnsäure enthält, war schließlich noch der Nachweis erforderlich, daß reine 9-Methylharnsäure mit Eisessig und Chlor unsere 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure liefert. Die Bestimmung der Ausbeute hierbei mußte einen Schluß auf den Gehalt des Ausgangsmaterials an 9-Methylharnsäure erlauben.

In ein Gemisch von 4 g reiner 9-Methylharnsäure, 16 ccm Eisessig und 0,4 ccm Wasser wurde in der oben beschriebenen Weise Chlor geleitet, bis alles in Lösung gegangen war. Nach 10 Stunden Stehens im Eisschranke wurde abgesaugt. Ausbeute 3,8 g. Es bildet sich also annähernd die gleiche Menge 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure (mit $^1/_2$ Mol Eisessig), als 9-Methylharnsäure angewandt war. Daraus ergibt sich, daß das von uns verwandte Ausgangsmaterial rund 20—30 Proz. 9-Methylharnsäure enthielt.

Wir danken Herrn Dr. S. Riedel bestens für seine Hilfe.

VII. α-, ζ- und δ-Methylharnsäure;

von *Heinrich Biltz* und *Myron Heyn.*

Die vorstehende Arbeit hatte zu dem Ergebnisse geführt, daß bei der Methylierung von Harnsäure mit Jodmethyl und wäßriger Alkalimetallhydroxydlösung ein Gemisch methylierter Harnsäuren entsteht, das 9-Methylharnsäure enthält. Sie schied sich beim Chlorieren des Methylierungsproduktes in Gegenwart von Eisessig als 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure aus. Wir legten auf

Digitized by Google

die sichere Feststellung dieser Tatsache großen Wert; denn es schien uns möglich, mit Hilfe der neuen Reaktion ein Problem zu lösen, das wohl schon viel Kopfzerbrechen gemacht hat.

Es gibt nämlich drei isomere Monomethylharnsäuren, die nach allem, was wir von ihnen wissen, Methyl in Stellung 3 tragen, während für sie nur *eine* Formel zur Verfügung steht.

Die erste ist die *α-Methylharnsäure*, die Hill[1]) bei Einwirkung von Jodmethyl auf saures harnsaueres Blei bei 150—160° erhielt. Sie krystallisiert in dünnen Prismen, die oft an einem Ende zugespitzt sind, oder auch in Form von Spindeln. Sie schmilzt unter Zersetzung oberhalb 360°, enthält $^1/_2$ Mol Krystallwasser, das erst bei etwa 150° fortgeht, und löst sich in der 262fachen Menge kochenden Wassers.[2])

Mehr als zwanzig Jahre später fand v. Loeben[3]) im Laboratorium von R. Behrend auf synthetischem Wege eine Monomethylharnsäure, die zunächst für 1-Methylharnsäure gehalten[4]), bald darauf aber als 3-Methylharnsäure erkannt[5]) wurde. Sie wurde als *δ-Methylharnsäure* bezeichnet. Der Weg zu ihr war der bekannte der Behrendschen Harnsäuresynthese und führte vom Acetessigester und Harnstoff über Methyluracil, Nitrouracilcarbonsäure, Methylnitrouracil, Methylisobarbitursäure zu Methylisodialursäure, die dann mit Harnstoff kondensiert wurde. δ-Methylharnsäure krystallisiert mit 1 Mol Krystallwasser, und zwar in kurzen Prismen mit scharfen Kanten und löst sich in 527 Tln. kochenden Wassers. Im übrigen ist sie der α-Methylharnsäure sehr ähnlich.

Kurz darauf fanden E. Fischer und Fr. Ach[6]) im

[1]) H. Hill, Ber. d. d. chem. Ges. **9**, 370 (1876).

[2]) W. v. Loeben, diese Annalen **298**, 186 (1897).

[3]) W. v. Loeben, diese Annalen **298**, 184 (1897).

[4]) R. Behrend u. E. Dietrich, diese Annalen **309**, 260 (1899).

[5]) R. Behrend, Ber. d. d. chem. Ges. **33**, 624 (1900).

[6]) E. Fischer u. Fr. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1982 (1898); **32**, 2721 (1900).

Digitized by Google

Verlaufe einer sehr eingehenden Untersuchung noch ein drittes Isomeres, das ebenfalls Methyl in Stellung 3 trägt, und das als *ζ-Methylharnsäure* bezeichnet wurde. Sie entstand beim Methylieren von saurem Kaliumurat in essigsaurer Lösung mit Jodmethyl oder Chlormethyl und ähnelte der δ-Methylharnsäure außerordentlich. Kleine Prismen oder rechteckige Täfelchen, die 1 Mol Krystallwasser enthalten, das bei 150° abgegeben wird. 1 Tl. löst sich in ungefähr 600 Tln. kochenden Wassers.

Alle diese drei Methylharnsäuren lieferten bei Oxydation in alkalischer Lösung 1-Methylallantoin.

Die eben zitierte ausführliche Untersuchung von E. Fischer und Fr. Ach stellte weitere Unterschiede fest, und zwar im Verhalten gegen Phosphoroxychlorid bei 130°. Dabei geht die ζ-Säure in das im Phosphoroxychlorid sehr wenig lösliche 3-Methyl-2,8-dioxy-6-chlorpurin[1]) über, auf dessen Konstitution Fischer aus den Ergebnissen einer eingehenden Untersuchung[2]) geschlossen hatte. α- und δ-Säure bleiben bei gleicher Behandlung unverändert oder werden nur sehr langsam zu löslichen Produkten umgesetzt. Wird aber bei der Einwirkung von Phosphoroxychlorid die Temperatur auf etwa 140° gesteigert, so entsteht in allen drei Fällen das eben genannte 3-Methylchlorxanthin, dessen Formel sicher gestellt ist[3]).

Es gelang uns, die Beziehungen dieser drei 3-Methylharnsäuren aufzuklären.

α-Methylharnsäure.

In der vorhergehenden Arbeit war gezeigt worden, daß eine durch Methylieren von Harnsäure in alkalischer Lösung erhaltene rohe Methylharnsäure reichlich 9-Methylharnsäure enthält. Da in gleicher Weise aber auch

[1]) E. Fischer u. Fr. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 2733 (1899).
[2]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1853 (1897).
[3]) E. Fischer u. Fr. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1980 (1898).

Digitized by Google

α-Methylharnsäure hergestellt werden kann, war auch in ihr ein Gehalt von 9-Methylharnsäure denkbar.

Zunächst bereitete schon die Frage Schwierigkeit: gibt es überhaupt eine genau definierte Vorschrift zur Herstellung und Reinigung von α-Methylharnsäure? Hill hat harnsaueres Blei methyliert, sein Präparat aber nicht sonderlich gereinigt. In den folgenden Jahrzehnten ist wiederholt mit α-Methylharnsäure gearbeitet worden; aber über ihre Herstellung ist nichts genaues gesagt. Zweifellos wurde meist in wäßriger Lösung methyliert. Erst neuerdings hat Grohmann[1]) eine genaue Vorschrift gegeben, die auf Methylierung einer alkalischen Lösung von Harnsäure mit einem starken Überschusse von Jodmethyl und Anwendung von zwei von E. Fischer für die Reinigung der ζ-Methylharnsäure ausgearbeiteten Methoden beruht.

Seiner Vorschrift entsprechend wurden je 30 g Harnsäure — wir verwandten meist, aber nicht immer, die billige rohe Harnsäure — in einem Gemische von 2 Liter Wasser und 360 ccm n-Kalilauge unter Umschütteln gelöst, und die Lösung mit je 57 g Jodmethyl in dem kupfernen Druckkolben (vgl. die vorhergehende Arbeit) 2 Stunden in siedendem Wasserbade unter häufigem Umschütteln erhitzt. Nach vorsichtigem Öffnen und langsamem Ablassen des Druckes wurde der heiße Inhalt des Kolbens im Becherglase mit Salzsäure angesäuert, und die Fällung nach etwa 10 Stunden abgesaugt. Aus fünf Portionen wurden insgesamt ~20 g Methylierungsprodukt erhalten, also 80 Proz. von der angewandten Harnsäure; der Rest war jedenfalls in der alkalischen Lösung weitgehend zerstört worden. Das Produkt zeigte unter dem Mikroskope die für α-Methylharnsäure angegebene Form von lanzettlichen Blättchen oder langgezogenen Spindeln. Langsam auskrystallisierte Präparate zeigten gelegentlich auch die Form langgestreckter, an-

[1]) O. Grohmann, diese Annalen **382**, 67 (1911).

Digitized by Google

scheinend rechteckig begrenzter Plättchen und löschten zwischen gekreuzten Nikols grade aus (S. Riedel). Sie ähnelten somit der δ-Methylharnsäune. Im allgemeinen ist aber die Krümmung der Kanten für α-Methylharnsäure charakteristisch.

Zur Entfernung etwa beigemengter, nicht methylierter Harnsäure wurde das Rohprodukt nach Grohmanns Vorgang über das Natriumsalz gereinigt.[1]) Die 120 g Rohprodukt wurden mit 1800 ccm kochendem Wasser übergossen und durch Zugabe einer konz. Lösung von etwas mehr als 1 Mol Natriumhydroxyd in Lösung gebracht. Aus der zunächst klaren Lösung schied sich beim Abkühlen bald eine nicht filtrierbare, gallertartige Ausscheidung ab. Nach 1 Stunde wurde wieder vorsichtig erwärmt, bis die Gallerte eben zergangen und die Masse filtrierbar geworden war. Dann wurde abgesaugt. Der Filterinhalt wurde mit heißem Wasser aufgenommen, und durch Ansäuern der Lösung 55 g einer Harnsäure gewonnen, die in lanzettlichen Blättchen oder Spindeln ausgeschieden war, und von der sich 1 Tl. in etwa 200 bis 250 Tln. siedenden Wassers löste. Also lag nicht, wie Grohmann angenommen hatte, gewöhnliche Harnsäure vor. In der Tat konnte aus ihrer Lösung in 550 ccm 2n-Kalilauge durch Zugabe von 800 ccm Alkohol keine Spur Kaliumurat gefällt werden.[2]) Durch Ansäuern der Lösung wurden 50 g der Harnsäure zurückerhalten, die nach Löslichkeit und Krystallform nicht von α-Methylharnsäure zu unterscheiden war.

Das Filtrat, das bei der Reinigung über das Natriumsalz durchs Filter gelaufen war, gab beim Ansäuern mit Salzsäure 52 g Fällung. Diese wurde in der eben beschriebenen Weise ebenfalls über das Kaliumsalz gereinigt; doch entstand auch hier, selbst bei mehrstündigem Stehen der alkalisch-alkoholischen Lösung in Eis, keine Spur

[1]) E. Fischer u. Fr. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 2728 (1899).
[2]) E. Fischer u. Fr. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 2727 (1899).

Digitized by Google

einer Fällung von nicht methylierter Harnsäure. Ansäuern gab **48** g α-Methylharnsäure von der beschriebenen Krystallform und Löslichkeit.

Zur Prüfung, ob die angewandte Methode wirklich imstande ist, Harnsäure völlig aus den methylierten Harnsäuren abzuscheiden, wurde folgender Versuch angestellt. Ein Gemisch von 8 g α-Methylharnsäure und 2 g Harnsäure wurde zunächst über das Natriumsalz gereinigt. Dabei wurde, genau wie Fischer und Ach vorschreiben, warm filtriert. Aus der Fällung wurden durch Ansäuern 1,5 g gewöhnliche Harnsäure erhalten, die nach Lösen in konz. Schwefelsäure und Fällen mit viel Wasser die typischen rechteckigen Blättchen aufwies. Das Filtrat von der Natriumsalzfällung wurde angesäuert, und die Ausscheidung jetzt über das Kaliumsalz gereinigt. Aus dem sich ausscheidenden Kaliumsalze wurden 0,4 g reine Harnsäure gewonnen. Und aus dem Filtrate davon 6,8 g α-Methylharnsäure, die an ihrer Löslichkeit (1 : etwa 250) und der Krystallform erkannt wurde. Die von E. Fischer und Fr. Ach ausgearbeitete Methode eignet sich also ganz vorzüglich zur Entfernung von Harnsäure aus ihren Methylierungsprodukten. Wurden doch statt 2 g zugesetzter Harnsäure 1,9 g und von 8 g α-Methylharnsäure 6,8 g zurückerhalten!

Aus all dem folgt, daß bei einer Methylierung von Harnsäure, die in der beschriebenen Weise vorgenommen wird, keine Harnsäure unverändert bleibt, sondern daß alle Harnsäure völlig in α-Methylharnsäure übergeführt wird. Zur Herstellung von α-Methylharnsäure genügt es also, in der beschriebenen Weise zu methylieren, und das Produkt in ammoniakolischer Lösung mit Tierkohle zu reinigen. Ein solches Präparat wurde bei 150° entwässert und analysiert.

0,1718 g gaben 0,2510 CO_2 und 0,0608 H_2O.

	Ber. für $C_6H_6O_3N_4$	Gef.
C	39,6	39,8
H	3,3	3,9

Digitized by Google

Die im vorstehenden beschriebene Darstellung von α-Methylharnsäure hatte zwei Produkte ergeben, von 50 g und von 48 g, die sich im wesentlichen als gleich herausgestellt hatten und auf die Beschreibung von α-Methylharnsäure stimmten. Da die benutzten Methoden der Reinigung anscheinend ohne Einfluß geblieben waren, anderseits nach den Erfahrungen der vorhergehenden Untersuchung auf die gleiche Weise ein Ausgangsmaterial gewonnen war, das 9-Methylharnsäure enthielt, war es sehr wahrscheinlich, daß auch in unseren Präparaten von α-Methylharnsäure 9-Methylharnsäure enthalten ist. Wir prüften mit der in der vorhergehenden Arbeit beschriebenen Methode und bekamen aus den 48 g 9,6 g 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure, aus den 50 g aber 16,2 g. Daraus folgt, daß das erste Präparat rund 20 Proz., das zweite rund 32 Proz. 9-Methylharnsäure enthält. Das steht im besten Einklange mit dem Resultate der vorhergehenden Arbeit, wonach das bei Methylierung von Harnsäure gebildete Rohprodukt rund 25 Proz. 9-Methylharnsäure enthält.

Die Präparate von 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure wurden durch Reduktion in 9-Methylpseudoharnsäure, und weiterhin in 9-Methylharnsäure übergeführt und dadurch mit Sicherheit erkannt.

Eine weitere Bestätigung fand das Ergebnis durch die *Bestimmung des Krystallwassers in α-Methylharnsäure.* Verwandt wurde ein von Harnsäure freies, aber nicht mittels der Natriumsalzreinigung in seinem Gehalte an 9-Methylharnsäure verändertes Präparat:

0,1844 g gaben 0,0126 H_2O;

hieraus berechnet sich ein Krystallwassergehalt von 6,8 Proz. Da die mit 1 Mol Krystallwasser krystallisierende 3-Methylharnsäure 9,0 Proz. Wasser, die 9-Methylharnsäure aber kein Krystallwasser enthält, wäre zu schließen, daß das analysierte Präparat 75 Proz. 3-Methylharnsäure und 25 Proz. 9-Methylharnsäure enthält.

Digitized by Google

Es herrscht also beste Übereinstimmung zwischen den auf verschiedenen Wegen erhaltenen Resultaten.

Bemerkt sei, daß Hill bei seinem Präparate von α-Methylharnsäure einen Gehalt 5,6 Proz. Krystallwasser fand. Dem würden rund 40 Proz. 9-Methylharnsäure entsprechen. In der Tat ist es sehr wahrscheinlich, daß Hills Präparat entsprechend der Darstellungsmethode reicher an 9-Methylharnsäure gewesen ist als die späteren, in wäßriger Lösung hergestellten Präparate.

Es ergibt sich: *Die durch Methylierung von Harnsäure in alkalischer Lösung mit Jodmethyl entstehende α-Methylharnsäure enthält rund 25 Proz. 9-Methylharnsäure*; *diese Beimengung läßt sich nicht durch Reinigung über das Natrium- oder Kaliumsalz entfernen. Bei Reinigung über das Natriumsalz reichert sich die 9-Methylharnsäure etwas in dem ausfallenden Teile der Säure an, wahrscheinlich infolge der geringeren Löslichkeit ihres Natriumsalzes.*

Ein besonderer Versuch lehrte, daß eine völlige Abscheidung von 9-Methylharnsäure sich auch durch Forcierung der Natriumsalzmethode nicht erreichen läßt. Wir kühlten die Lösung des Natriumsalzes stundenlang mit Eis, wodurch die Ausscheidung stark vermehrt wurde, und aus dem Filtrate nur 20—30 Proz. der angewandten Menge von Methylharnsäure zurückerhalten werden konnten. Aber auch diese energisch gereinigte Säure gab bei Chlorierung in Eisessig 20 Proz. der angewandten Menge an 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure.

Ebensowenig führte ein anderer Weg zum Ziele. Nach einer Beobachtung E. Fischers[1]) ist das Ammoniumsalz der 9-Methylharnsäure beim Kochen seiner wäßrigen Lösung besonders beständig. Es erschien denkbar, ein Gemisch von Monomethylharnsäuren dadurch zu trennen, daß eine wäßrige Lösung ihrer Ammoniumsalze andauernd gekocht wird, wobei Hydrolyse erfolgt, und wobei 9-Methylharnsäure am längsten hätte in Lösung bleiben können.

[1]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 1777 (1884).

Digitized by Google

Eine Lösung von 5 g α-Methylharnsäure in 100 ccm ammoniakhaltigem Wasser wurde gekocht, bis — nach etwa 10 Minuten — ein Teil sich ausgeschieden hatte; dieser besaß aber vollkommen die Eigenschaften des Ausgangsmaterials.

Die von E. Fischer und Fr. Ach[1]) empfohlene Reinigung von α-Methylharnsäure über Methylchlorxanthin haben wir bis jetzt noch nicht geprüft.

ζ-Methylharnsäure.

ζ-Methylharnsäure wurde genau nach der Vorschrift von E. Fischer und Ach[2]) hergestellt; alle Angaben wurden völlig bestätigt. Ganz besonders bewährte sich die ausgezeichnete Methode zur Entfernung von gewöhnlicher Harnsäure über die Natrium- und Kaliumsalze.

Vier Portionen von je 30 g roher Harnsäure wurden je in 2 Liter heißem Wasser und 360 ccm n-Kalilauge gelöst, die Lösungen mit 50prozentiger Essigsäure schwach angesäuert, wozu fast 25 ccm nötig waren, und mit 32 g Jodmethyl im Kupferkolben 3 Stunden in siedendem Wasserbade unter häufigem Schütteln erhitzt; vor Zugabe des Jodmethyls wurde natürlich auf etwa 40° abgekühlt. Der heiße Kolbeninhalt wurde mit Salzsäure angesäuert und am nächsten Tage abgesaugt. Die 120 g Harnsäure gaben so 123 g Rohprodukt, das etwa zur Hälfte aus unveränderter Harnsäure bestand. In der beschriebenen Weise wurde über das Natriumsalz gereinigt, wobei 25 g abgeschieden wurden; und dann über das Kaliumsalz, wobei 35 g Harnsäure abgeschieden wurden. Aus dem alkoholischen Filtrate fiel auf weiteren Alkoholzusatz das Kaliumsalz der ζ-Säure in glänzenden, feinen Nädelchen; Spaltung mit Salzsäure lieferte 20 g ζ-Methylharnsäure. Nach Fischer und Achs Erfahrungen wären etwa 30 g zu erwarten gewesen. Dafür erhielten

[1]) E. Fischer u. Fr. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1983—1984 (1898).

[2]) E. Fischer u. Fr. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 2726 (1899).

Digitized by Google

wir aus dem Filtrate vom Kaliumsalze der ζ-Methylharnsäure beim Ansäuern noch weitere 10 g Methylharnsäure, die in ihren Eigenschaften der α-Methylharnsäure glich.

Da das erhaltene Präparat von ζ-Methylharnsäure nicht völlig farblos war, wurde es in heißem Wasser unter Zusatz von Ammoniak gelöst; die Lösung wurde mit Tierkohle gekocht, und das Filtrat mit Salzsäure gefällt. So erhielten wir ein völlig farbloses Präparat. Unter dem Mikroskope sah man Kryställchen von Gestalt eines Würfels oder häufiger eines Parallelepipedons, manchmal dünner ausgebildet als langgestreckte Blättchen mit gerader Auslöschung (S. Riedel); ganz entsprechend geben Fischer und Ach an: Kleine kurze Prismen oder auch scheinbar rechteckige Tafeln.

0,1381 g gaben 0,1824 CO_2 und 0,0526 H_2O.

	Ber. für $C_6H_6O_3N_4, H_2O$	Gef.
C	36,0	36,0
H	4,0	4,3

Wir hatten also ζ-Methylharnsäure in Händen. Wichtig war nun, ihr Verhalten gegen Chlor in Gegenwart von Eisessig zu studieren. Der Versuch ergab, daß 10 Proz. vom Gewichte der angewandten Menge an 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure entstand.

Also enthält auch die ζ-Methylharnsäure 9-Methylharnsäure, aber weniger als die α-Methylharnsäure, nämlich rund 10 Proz.

Weitere Versuche sollten feststellen, ob eine einheitliche Monomethylharnsäure entsteht, wenn reines Monokaliumurat mit Wasser und Jodmethyl bei 100° umgesetzt wird; also ohne Überschuß von Kaliumhydroxyd oder Kaliumacetat. Der Versuch ist schon von Grohmann angestellt worden; wir konnten seine Beobachtung, daß ein Teil Harnsäure dabei unverändert bleibt, bestätigen.

Digitized by Google

Monokaliumurat. Eine Lösung von 40 g reiner Harnsäure und 35 g Kaliumhydroxyd in 1500 ccm siedendem Wasser wurde durch einen angefeuchteten Bausch Watte filtriert. In das kochende Filtrat wurde ein kräftiger Strom Kohlendioxyd geleitet. Nach etwa $^1/_2$ Stunde war die Fällung beendigt. Es wurde unter der Wasserleitung gekühlt und abgesaugt. Ausbeute 40 g. Derbe, meist zu Büscheln vereinigte Nadeln.

0,2954 g gaben 0,1228 K_2SO_4.

	Ber. für $C_5H_3O_3N_4K$	Gef.
K	19,0	18,7

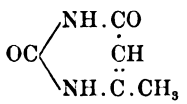
Von diesem Kaliumsalze wurden 10 g mit 2 Liter Wasser und 14 g Jodmethyl im Kupferkolben während dreier Stunden unter häufigem Schütteln im Wasserbade erhitzt. Durch Fällen des heißen Kolbeninhaltes mit Salzsäure wurden 9,6 g Rohprodukt erhalten; es wurde genau so, wie bei der Darstellung der ζ-Methylharnsäure angegeben ist, aufgearbeitet. Wir erhielten:

5,0 g Harnsäure,
2,0 g ζ-Methylharnsäure,
1,2 g α-Methylharnsäure.

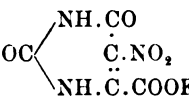
Die Methylierung verlief also ebenso wie bei Gegenwart von etwas Kaliumacetat und freier Essigsäure.

δ-Methylharnsäure.

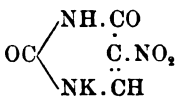
δ-Methylharnsäure wurde im Anschlusse an die bekannte Harnsäuresynthese von R. Behrend nach der Vorschrift v. Loebens hergestellt. Der Weg der Synthese sei in Formeln zusammengestellt, da die Formeln einiger Zwischenprodukte in den Originalarbeiten nicht ganz richtig waren und erst später von dem Verfasser verbessert wurden. Dahingestellt bleibe, ob an diesen Formeln noch weiter geändert werden muß.



Methyluracil

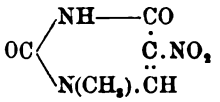


Nitrouracilcarbonsaures Kalium

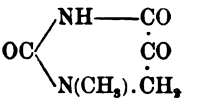


Nitrouracilkalium

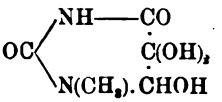
Digitized by Google



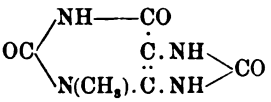
Methylnitrouracil



Methylisobarbitursäure



Methylisodialursäure



δ-Methylharnsäure

Wir haben nach diesem Verfahren mehrfach δ-Methylharnsäure dargestellt. Da wir an einzelnen Punkten der Synthese zuerst Mißerfolge hatten, seien unsere Erfahrungen hier kurz wiedergegeben. Das erscheint um so berechtigter, als die δ-Methylharnsäure auf Grund unserer Untersuchung als die einzige, einheitliche der bisher besprochenen 3-Methylharnsäuren übrig bleibt und dadurch an Bedeutung gewinnt. Über W. Traubes[1]) Synthese von 3-Methylharnsäure soll später berichtet werden.

Methyluracil.[2]) Es wurden jedesmal vier Portionen angesetzt von je 80 g Acetessigester, 40 g fein gepulvertem Harnstoff, 50—60 ccm entwässertem Alkohol und 10 Tropfen konz. Salzsäure. Die Mischungen blieben in großen, flachen Krystallisierschalen 3 Tage in gut schließenden Vakuumexsiccatoren über konz. Schwefelsäure, die täglich erneuert wurde, stehen. Nach dem ersten und namentlich nach dem zweiten Tage wurde die ausgeschiedene feste Masse gut aufgelockert. Nach 3 Tagen war die Masse ziemlich trocken. Nun wurde der Inhalt jeder Schale fein verrieben und in eine 80—90° warme Lösung von 40 g Stangenkali in 600 ccm Wasser unter Umrühren eingetragen. Die gelbliche Lösung wurde auf 50—60° abgekühlt und unter kräftigem Umrühren *nach und nach vorsichtig* mit konz. Salzsäure angesäuert. Schon ehe der Neutralisationspunkt erreicht ist, beginnt Abscheidung

[1]) W. Traube, Ber. d. d. chem. Ges. **33**, 3051 (1900).

[2]) R. Behrend, diese Annalen **229**, 5—10 (1885); R. Behrend und O. Roosen, diese Annalen **251**, 238 (1889).

Digitized by Google

von Methyluracil, die dann schnell fortschreitet, so daß ein dicker Brei vorhanden ist, wenn die Reaktion der Masse nach Sauer hin umschlägt. Wird die Salzsäure zu schnell zugesetzt, so bleibt die Ringschlußbildung aus, Kohlendioxyd entweicht, und die Ausbeute sinkt auf kaum ein Viertel der sonst zu erreichenden Ausbeute.

Nachdem der Brei 1 Stunde bei niederer Temperatur gestanden hatte, wurde abgesaugt, mit wenig Eiswasser und dann mit Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute im Einklange mit der Angabe von Behrend rund 50 g für jede Portion. Feine, lange, seideglänzende Nadeln. Schmelzp. 270—280° (k. Th.) unter Zersetzung.

Nitrouracilcarbonsaures Kalium[1]) aus Methyluracil zu erhalten, machte keine Schwierigkeit Der Vorschrift entsprechend wurden je 8 g Methyluracil in ein mit salpetriger Säure gesättigtes Gemisch von 15 g konz. Schwefelsäure und 30 g konz. Salpetersäure auf einmal eingetragen. Die heftige Reaktion wurde in großen Bechergläsern durchgeführt. Nach Erkalten wurde je mit 150 ccm Wasser verdünnt und je mit 10 g Stangenkali versetzt. Nach 24 Stunden waren je 8—9 g auskrystallisiert.

Nitrouracilkalium[2]) entstand aus dem vorigen Stoffe glatt durch 3—4stündiges Erhitzen in flachen Schalen im Trockenschranke auf 160—170°, wobei 1 Mol Kohlendioxyd und 1 Mol Krystallwasser abspaltete. Lehmgelbes Pulver. Die Ausbeute war quantitativ. Im Gegensatze zur vorigen Stufe konnten hierbei große Portionen auf einmal verarbeitet werden.

Methylnitrouracil.[3]) Bei der Methylierung des Kaliumnitrouracils zu Methylnitrouracil scheiterten wir zunächst regelmäßig, da die Einschmelzröhren beim Erhitzen mit Jodmethyl auf 140° fast jedesmal mit großer Gewalt

[1]) M. Lehmann, vgl. R. Behrend und O. Roosen, diese Annalen 251, 238 (1889).

[2]) R. Behrend u. O. Roosen, diese Annalen 251, 239 (1889).

[3]) M. Lehmann, diese Annalen 253, 77 (1889).

Digitized by Google

explodierten. Verminderung der Beschickung half wohl etwas, war aber unbequem, da nun eine sehr große Zahl von Einschmelzröhren hätte verwandt werden müssen. Deshalb suchten wir nach einem Wege, die Methylierung im offenen Gefäße auszuführen, und fanden ihn.

In einem 0,4 Liter fassenden Erlenmeyerkolben wurden 50 g Nitrouracilkalium mit 200 ccm Tetrachlorkohlenstoff und 100 g Dimethylsulfat tüchtig durchgeschüttelt. Dann wurde unter Rückfluß 2 Stunden gekocht. Nach Abkühlen wurde abgesaugt und mit Äther gut gewaschen. Das etwa 77 g wiegende Rohprodukt wurde in der 5- bis 6fachen Menge kochenden Wassers gelöst, die Lösung mit etwas Tierkohle gereinigt, und das Filtrat auskrystallisieren gelassen. Es schieden sich rund 40 g Methylnitrouracil ab; 80 Proz. der berechneten Menge. Derbe, lanzettliche Spindeln. Schmelzp. 255—257° (k. Th.); von etwa 220° ab war Sintern zu beobachten.

Wir erblicken in dieser Art zu methylieren einen wesentlichen Fortschritt gegen die alte Methode.

Methylisobarbitursäure.[1]) Nach der vorhandenen Vorschrift wurden je 50 g Methylnitrouracil mit 500 g 25prozentiger Salzsäure gemischt, und 100 g Zinngranalien zugesetzt. Unter mäßiger Wasserstoffentwicklung, aber starker Erwärmung trat Lösung ein. Dann krystallisierte Methylisobarbitursäure in feinen Nädelchen aus. Nach 24 Stunden wurde abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser und dann mit Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute je 22 g. Der Stoff gab starke Murexidreaktion.

Die Bildungsreaktion des Stoffes ist eigenartig. Somit ist es verständlich, daß uns eine Verbesserung der Ausbeute durch Änderung der Darstellungsbedingungen nicht glückte; so nicht, als salzsaure Stannochloridlösung verwandt wurde.

Methylisodialursäure.[2]) Wir arbeiteten in enger Anlehnung an v. Loebens Vorschrift in folgender Weise.

[1]) M. Lehmann, diese Annalen 253, 80 (1889).

[2]) W. v. Loeben, diese Annalen 298, 182 (1897).

Digitized by Google

Eine feine Verreibung von 44 g Methylisobarbitursäure und 100 ccm Wasser wurde unter Kühlung durch Eiswasser mit 50 g Brom (ber. = 1 Mol) versetzt. Es entstand eine durch freies Brom gelb gefärbte Lösung, aus der das Brom durch Ausschütteln mit Äther entfernt wurde. Nun wurde der gebildete Bromwasserstoff durch Zugabe von Bleicarbonat gefällt, wobei so lange Bleicarbonat zugesetzt wurde, bis ein erneuter Zusatz nur noch schwache Kohlendioxydentwicklung hervorrief, und die Reaktion fast neutral war. Das Filtrat wurde durch Schwefelwasserstoff von Blei befreit. So entstand eine klare, farblose Lösung, die bei Unterdruck und etwa 50° zum Sirup eingedampft wurde. Es erwies sich für die weitere Verwendung als nicht nötig, die Methylisodialursäure selbst zu isolieren; vielmehr gelang es, den Sirup mit Harnstoff direkt zu δ-Methylharnsäure umzusetzen, was eine Vereinfachung des Verfahrens ausmacht.

δ-Methylharnsäure. Als Kondensationsmittel benutzten wir Chlorwasserstoff, während v. Loeben mit konz. Schwefelsäure kondensiert hatte. Wir erhielten so bessere Ausbeute als mit Schwefelsäure.

Der eben erwähnte sirupöse Abdampfungsrückstand wurde mit einer zimmerwarmen Lösung von 50 g Harnstoff in 200 ccm konz. Salzsäure gelöst. Die Lösung wurde zum Kochen erhitzt. Schon nach 5 Minuten lebhaften Kochens trat starke Trübung und Abscheidung von δ-Methylharnsäure auf, weshalb zur Vermeidung von Stoßen heftig gerührt werden mußte. Nach weiteren 5 Minuten war die Umsetzung beendet. Es wurde mit 800 ccm Wasser verdünnt und über Nacht im Eisschranke stehen gelassen. Absaugen lieferte 9 g schwach gelbliches Rohprodukt. Dies Rohprodukt wurde in 200 ccm Wasser unter Zugabe von Ammoniak gelöst, die Lösung einige Minuten mit Tierkohle gekocht, und das siedende Filtrat mit Salzsäure angesäuert. Nach Abkühlen wurde abfiltriert. Ausbeute 8,1 g; d. h. auf Methylisobarbitursäure berechnet 15 Proz. von der be-

Digitized by Google

rechneten Ausbeute. v. Loeben gab seine Ausbeute nicht an. Wesentlich größer wird sie kaum gewesen sein, zumal Behrend bei Synthese der Harnsäure auf Isodialursäure berechnet auch nur 20—30 Proz. der berechneten Ausbeute erhielt.

0,1567 g gaben 0,2085 CO_2 und 0,0579 H_2O.

	Ber. für $C_6H_6O_3N_4, H_2O$	Gef.
C	36,0	36,3
H	4,0	4,1

Reine δ-Methylharnsäure war farblos. Aus Wasser krystallisierte sie in gut ausgebildeten, rechteckig begrenzten Plättchen, die gerade Auslöschung zeigten (S. Riedel). Zuweilen sind die Kryställchen etwas dicker ausgebildet, so daß sie wie vierseitige, gerade abgeschnittene, kurze Prismen mit rechteckigen Querschnitten aussehen.

Aus 320 g Acetessigester wurden 200 g Methyluracil und weiterhin 201 g nitrouracilcarbonsaures Kalium, 151 g Nitrouracilkalium, 120 g Methylnitrouracil, 52 g Methylisobarbitursäure und schließlich 10 g δ-Methylharnsäure erhalten.

δ-Methylharnsäure ist nach ihrer Herstellung natürlich frei von 9-Methylharnsäure. Trotzdem war es erforderlich, ihr Verhalten gegen Chlor in Gegenwart von Eisessig zu prüfen. Wenn unsere Annahme, daß sie die zweite Komponente der α- und ζ-Methylharnsäure sei, richtig ist, so mußte sie beim Chlorieren in Gegenwart von Eisessig völlig in Lösung gehen, und aus der Lösung durfte nichts Festes auskrystallisieren. Das war in der Tat der Fall.

2 g δ-Methylharnsäuremonohydrat wurden in einem mit Gaseinleitungsrohr und Chlorcalciumrohr versehenen Erlenmeyerkölbchen mit 8 ccm Eisessig übergossen. Unter Kühlung mit Eiswasser wurde Chlor eingeleitet und währenddessen geschüttelt, bis — in 2—3 Minuten — eine klare gelbe Lösung entstanden war. Aus ihr krystallisierte

Digitized by Google

weder sofort noch bei 10stündigem Stehen im Eisschranke irgend etwas aus; auch nicht, als die Lösung im Vakuumexsiccator zum Sirup eingedampft wurde. δ-Methylharnsäure wird also, der Erwartung entsprechend, unter den angewandten Bedingungen völlig zu leicht löslichen Produkten von geringer Krystallisationsfähigkeit abgebaut. Vorwiegend wird das Methylalloxan sein; denn der obengenannte Sirup gab mit wenig konz. Ammoniaklösung eine tiefrote Murexidreaktion.

Nachweis von 3-Methylharnsäure in ζ-Methylharnsäure.

Durch den im vorstehenden gegebenen Nachweis von rund 25 Proz. 9-Methylharnsäure in der α-Methylharnsäure und von rund 10 Proz. 9-Methylharnsäure in der ζ-Methylharnsäure waren diese zwei Stoffe im wesentlichen aufgeklärt. Daß sie nämlich im übrigen aus wahrer 3-Methylharnsäure bestehen, ist aus ihrem schon früher festgestellten Verhalten zu folgern. Beide geben bei Oxydation Methylalloxan, wie Hill[1]) für die α-Methylharnsäure, E. Fischer und Fr. Ach[2]) für die ζ-Methylharnsäure nachgewiesen hatten. Hiernach mußten sie einen Stoff enthalten, der Methyl im Pyrimidinringe der Harnsäure, also in Stellung 1 oder 3 trägt. Da aber 1-Methylharnsäure bei der Oxydation 3-Methylallantoin liefert andererseits sowohl α- wie ζ-Methylharnsäure dabei das isomere 1-Methylallantoin liefern[3]), kann dieser Bestandteil nur 3-Methylharnsäure sein. Bestätigt wird das durch Überführung der beiden Methylharnsäuren mit Phosphoroxychlorid bei 140—150° in 3-Methylchlorxanthin[4]), das sich in 3,7-Dimethylxanthin[5]) überführen

[1]) H. B. Hill, Ber. d. d. chem. Ges. **9**, 1091 (1876); vgl. E. Fischer und Fr. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 2745 (1899).

[2]) E. Fischer u. Fr. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 2731 (1899).

[3]) E. Fischer und Fr. Ach, Ber. d d. chem Ges. **32**, 2747 bis 2749 (1899).

[4]) E. Fischer und Fr. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1982 (1898); **32**, 2736 (1899).

[5]) E. Fischer u. Fr. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1984 (1898).

Digitized by Google

ließ, also in Stellung 3 methyliert war. Weitere Gründe schließen sich dem an.

Im folgenden ist ein neuer Weg zum Nachweise von 3-Methylharnsäure beschrieben, der auch dann gangbar ist, wenn 9-Methylharnsäure beigemengt ist. Wenn man nämlich δ-Methylharnsäure, d. h. die wahre 3-Methylharnsäure unter Ausschluß von Wasser in Chloroform chloriert, so entsteht ein sehr hygroskopisches Chlorierungsprodukt, das von uns noch nicht aufgeklärt wurde: vielleicht ein 4,5-Dichlorid. Jedenfalls konnte es mit Methylalkohol in einen schön krystallisierenden, beständigen Stoff übergeführt werden, den wir als 3-Methyl-4-oxy-5-methoxy-4,5-dihydroharnsäure, d. h. als 3-Methylharnsäureglykolmethylhalbäther auffassen. Seiner analytisch festgestellten Zusammensetzung nach könnte auch eine 3-Methyl-5-methoxypseudoharnsäure vorliegen, wofür das Schmelzen unter Zersetzung und schwacher Rötung anzuführen wäre. Da aber alle wahren Pseudoharnsäurederivate unter *tiefer* Rotfärbung sich zersetzen, da ferner Reduktion unseres Stoffes mit Jodwasserstoff Hydantoin liefert, während ein Pseudoharnsäurederivat dabei in 3-Methylpseudoharnsäure übergehen müßte, bevorzugen wir die erstgenannte Auffassung. Zu bemerken ist, daß die Glykolhalbäther minder stark methylierter Harnsäuren und der Harnsäure selbst nicht ohne Zersetzung schmelzen.

Es ist ein eigentümlicher Zufall, daß bei Chlorierung eines Gemisches von 3- und 9-Methylharnsäure in Eisessig die 9-Methylharnsäure in Gestalt eines schwer löslichen Derivates, bei Chlorierung in Chloroform aber die 3-Methylharnsäure gefaßt werden kann. Er gestattete in eleganter Weise den Nachweis beider Komponenten im Gemische.

3-Methyl-4-oxy-5-methoxy-4,5-dihydroharnsäure (3-Methylharnsäureglykolmethylhalbäther).

Darstellung aus ζ-Methylharnsäure. In ein Gemisch von 2 g ζ-Methylharnsäure, die 3 Stunden bei 150° ge-

Digitized by Google

trocknet war, und 20 ccm wasserfreiem Chloroform wurde unter öfterem Umschütteln Chlor in lebhaftem Strome geleitet, wobei sich die Masse anfangs schwach erwärmte. Nach 15—20 Minuten war die Umsetzung beendet, ohne daß Lösung eingetreten wäre. Unter dem Mikroskope sah man, daß aus den Kryställchen der ζ-Methylharnsäure ein amorphes Produkt gebildet war. Es wurde schnell abgesaugt und mit etwas Chloroform und Äther gewaschen. Ausbeute etwa 1,5 g. Da der neue Stoff äußerst hygroskopisch war, gelang es nicht, ihn zu analysieren.

Die 1,5 g Chlorierungsprodukt wurden deshalb sofort mit 10 ccm eisgekühltem Methylalkohol übergossen, und die entstandene Lösung im Vakuumexsiccator eingedunstet. Beim Verreiben des hinterbleibenden Sirups mit 5 ccm Wasser setzte Krystallisation ein; die Krystalle wurden abgesaugt und mit wenig Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 0,8 g. Krystallisation aus 7 ccm siedendem Wasser lieferte 0,6 g Reinprodukt, das bei 207° (k. Th.) unter Aufschäumen und schwacher Rötung schmolz. Nach Trocknung bei 110° wurde analysiert.

0,1720 g gaben 0,2337 CO_2 und 0,0740 H_2O.
0,1065 g „ 23,5 ccm Stickgas bei 16° u. 740 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_{10}O_5N_4$	Gef.
C	36,5	37,1
H	4,4	4,8
N	24,4	25,0

Der Stoff löste sich ziemlich leicht in siedendem Alkohol (Löslichkeit etwa 15) und Wasser (Löslichkeit etwa 12); weniger in Essigester; und nicht in Äther.

Trotz vieler Bemühungen gelang es uns nicht, den 3-Methylharnsäureglykoldimethyläther zu erhalten; so nicht, als bei der Umsetzung des Chlorierungsproduktes mit Methylalkohol durch ein Gemisch von Eis und Kochsalz gekühlt wurde, oder als in Gegenwart von Pyridin umgesetzt wurde. Stets entstand nur der oben beschriebene Stoff.

Digitized by Google

Darstellung aus δ-Methylharnsäure. Nachdem die Methode, wie eben beschrieben, in einer Reihe von Versuchen ausgearbeitet war, wurden 2 g reine δ-Methylharnsäure für sie geopfert. Nach Trocknung bei 150° wurde in 20 ccm Chloroform chloriert und so 1,4 g Chlorierungsprodukt erhalten. Dies gab mit 10 ccm eisgekühltem Methylalkohol 0,7 g rohen und 0,6 g umkrystallisierten 3-Methylharnsäureglykolmethylhalbäther, der in jeder Beziehung mit dem eben beschriebenen Präparate identisch war. Schmelzp. 207° (k. Th.) unter Aufschäumen und schwacher Tönung nach Rot.

Da die Ausbeute an Chlorierungsprodukt und Halbäther rund die gleiche ist, unabhängig davon, ob δ-Methylharnsäure oder ζ-Methylharnsäure zum Ausgangsmateriale genommen wird, ist zu folgern, daß ζ-Methylharnsäure der Hauptsache nach 3-Methylharnsäure enthält.

Zum sicheren Nachweise der Identität des aus δ-Methylharnsäure und des aus ζ-Methylharnsäure gewonnenen Präparates von 3-Methylharnsäureglykolmethylhalbäther hat Herr Dr. S. Riedel im hiesigen mineralogischen Universitätsinstitute auf unsere Bitte eine genaue krystallographisch-optische Untersuchung des Stoffes vorgenommen.

3-Methylharnsäureglykolmethylhalbäther. Zunächst wurden die besser ausgebildeten Krystalle, die aus δ-Methylharnsäure erhalten waren, untersucht.

Krystallform: monoklin prismatisch. Achsenverhältnis: $a:b:c = 0{,}86806 : 1 : 0{,}67908$. $\beta = 56°\,8'$.

Beobachtete Formen: $b\{010\}$, $m\{110\}$, $q\{011\}$, $r\{\bar{1}01\}$, $a\{100\}$(?).

Winkeltabelle.

	berechnet	gemessen
$m:b = (110):(010)$		*54° 13′
$q:b = (011):(010)$		*60° 35′
$m:q = (110):(011)$		*47° 5′
$m:m = (110):(1\bar{1}0)$	71° 34′	71° 33′
$q:q = (011):(0\bar{1}1)$	58° 50′	58° 59′
$r:m = (\bar{1}01):(\bar{1}10)$	77° 45′	77° 26′
$r:q = (\bar{1}01):(011)$	55° 10′	54° 30′ app.

Digitized by Google

Die farblosen, bis 2 mm langen, in ihrer äußeren Form dem Gips ähnlichen Krystalle waren stets tafelig nach der Symmetrieebene $b\{010\}$ ausgebildet; teils gestreckt nach der Vertikalen (c-Achse), teils nach der Brachydiagonalen (a-Achse). Die Fläche b zeigte starken Fettglanz und gab deshalb im Goniometer verwaschene Reflexe. Nach $m\{110\}$ war eine Spaltbarkeit vorhanden. Die Prismenkante $mm = (110)(1\bar{1}0)$ war bisweilen von einer matten, keine Reflexe gebenden Fläche gerade abgestumpft, der demnach als Querfläche das Symbol $a\{100\}$ zukommt. Durch $b\{010\}$ war im Achsenwinkelapparate bei Natriumlicht ein Lemniskatensystem sichtbar, dessen Lage ergab, daß die optische Achsenebene senkrecht zur Symmetrieebene b liegt, und zwar etwa 3° gegen die vertikale c-Achse geneigt im stumpfen Winkel β. Der Achsenwinkel, durch $b\{010\}$ gesehen, war sehr groß und konnte in Zedernholzöl nicht gemessen werden, da bei sehr schräger Inzidenz der Lichtstrahlen die Lemniskaten verschwanden. Die Symmetrieachse ist demnach zweite optische Mittellinie; die erste Mittellinie bildet mit der c-Achse einen Winkel von 3° im stumpfen Winkel β. Charakter der Doppelbrechung negativ.

Die aus ξ-Methylharnsäure hergestellten Krystalle ließen nur mikroskopische Betrachtung zu. Sie waren ebenfalls tafelig nach $b\{010\}$ ausgebildet, meist gestreckt in Richtung der c-Achse und zeigten auf b sechsseitigen Umriß. Die (Neben-) Winkel der die Tafelfläche $b\{010\}$ begrenzenden Kanten betrugen nach Einstellung auf das Fadenkreuz des Mikroskopes im Mittel 56°; 49°; 75°. Bei dem aus δ-Methylharnsäure hergestellten Präparate berechnen sich die gleichen Winkel aus den obigen Messungen wie folgt:

$$bm,\ bq = 56°\ 8'$$
$$bq,\ br = 49°\ 2'$$
$$br,\ bm = 74°\ 50'$$

Die Auslöschungsschiefe betrug etwa 3° mit Kante bm; in dieser Richtung war auch die schnellere Fortpflan-

Digitized by Google

zungsgeschwindigkeit des Lichtes, d. h. ebenso wie bei dem aus *δ*-Methylharnsäure hergestellten Präparate. Die Lage der Achsenebene konnte hier nicht festgestellt werden.

Da somit die Kantenwinkel der Fläche $b\{010\}$ sowie die Auslöschungsschiefe und die Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Lichtes, durch *b* gesehen, für beide Präparate übereinstimmten, ist an ihrer Identität nicht zu zweifeln.

Reduktion zu Hydantoin. 0,3 g 3-Methylharnsäureglykolmethylhalbäther wurden mit 3 ccm konz. wäßriger Jodwasserstoffsäure in bekannter Weise auf dem Wasserbade unter Zugabe eines Körnchens Phosphoniumjodid reduziert. Die Lösung wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft, und der sirupöse Rückstand mit wenig siedendem Alkohol aufgenommen. Beim Abkühlen krystallisierte 0,1 g Hydantoin, das nach Umkrystallisation aus Alkohol 0,07 g Reinprodukt lieferte. Schmelzp. 220° (k. Th.). Ein Gemisch mit reinem Hydantoin zeigte keine Herabsetzung des Schmelzpunkts.

Diese Reduktion wurde mit einem aus ζ-Methylharnsäure und einem aus *δ*-Methylharnsäure erhaltenen Präparate vom Halbäther ausgeführt; beide verhielten sich völlig gleich.

Messung der Löslichkeiten.

Da die Schmelzerscheinungen der niedriger methylierten Harnsäuren wenig charakteristisch sind, hat man zur Charakterisierung schon seit lange die Löslichkeiten in Wasser genommen. Dabei wurden in der Tat wesentliche Unterschiede gefunden.

Von den uns interessierenden Stoffen ist folgendes zu berichten. Nach Messungen v. Loebens[1]) braucht 1 Tl. *δ*-Methylharnsäure 527 Tle. siedendes Wasser, während *α*-Methylharnsäure 262 Tle. Wasser braucht. ζ-Methylharnsäure löst sich nach E. Fischer und Fr.

[1]) W. v. Loeben, diese Annalen 298, 186 (1897).

Digitized by Google

Ach[1]) in etwa 600 Tln. Wasser und 9-Methylharnsäure[2]) in mehr als 2000 Tln. Wasser. v. Loeben gab anscheinend Resultate genauerer Messungen, die aber von unseren im folgenden gegebenen Werten bei α-Methylharnsäure etwas, bei δ-Methylharnsäure stark abweichen.

Auffällig erschien bei einem Vergleiche dieser Zahlen, daß ζ-Methylharnsäure schwerer löslich sein sollte als δ-Methylharnsäure, während die ebenfalls ein Gemisch darstellende α-Methylharnsäure erheblich leichter löslich war. Da Harnsäuren sich aber langsam[3]) lösen, war es möglich, daß die von verschiedenen Beobachtern nach verschiedenen Methoden gemessenen Werte nicht den gehofften Grad von Zuverlässigkeit besaßen, vor allem aber nicht vergleichbar waren. Wir maßen deshalb die Löslichkeiten von δ-Methylharnsäure und von 9-Methylharnsäure und von einigen ihrer Gemische in siedendem Wasser. Die Versuche ergaben, daß solche Gemische wesentlich leichter löslich sind als die Komponenten, und daß Gemische von ähnlicher Zusammensetzung wie α- und ζ-Methylharnsäure in der Tat auch ähnliche Löslichkeiten aufweisen wie diese.

Unsere Löslichkeitsbestimmungen wurden sämtlich in genau gleicher Weise ausgeführt. Wir verfuhren wie folgt. Wir benutzten eine mit siedendem Wasser geeichte Pipette von etwa 100 ccm Inhalt. An sie konnte unten ein mit ausgekochter und getrockneter Watte gefülltes Röhrchen als Filter angesetzt werden. Zur Ausführung der Bestimmung wurden einige Gramm der betreffenden Harnsäure oder des aus einer Lösung ihrer Ammoniumsalze ausgefällten Gemisches mit etwa 400 ccm Wasser in einem großen Becherglase aus Jenaer Glas gekocht, während ein mit Wasser durchspülter Rundkolben als Rückflußkühler aufgesetzt war. Nach zwei-

[1]) E. Fischer und Fr. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 2729 (1899).

[2]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 1777 (1884).

[3]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 498 (1899).

Digitized by Google

stündigem Kochen wurde die Pipette ohne das Wattefilter durch mehrfaches Hochsaugen siedenden Wassers vorgewärmt; dann wurde das Wattefilter angesetzt und zunächst in den Dämpfen, die aus der Harnsäurelösung aufstiegen, und dann durch Hochsaugen und Ausfließenlassen dieser Lösung vorgewärmt. Schließlich wurde die Pipette bis über ihre Marke gefüllt, das Filterröhrchen abgenommen, die Pipette jetzt eingestellt und in eine gewogene Platinschale ausfließen gelassen. Es wurden je zwei Bestimmungen unmittelbar hintereinander gemacht. Beim Aufsaugen siedete die Lösung in der Pipette; doch hinderte das das Einstellen nicht. Auch schieden sich in der Pipette keine Krystalle ab. Der Inhalt der Platinschale wurde auf dem Wasserbade eingedampft, und der Rückstand im Trockenschranke $^1/_4$ Stunde bei 110° getrocknet. So wurden folgende Werte erhalten:

9-Methylharnsäure	1810	1820	1860	1840	Mittel **1830**
δ-Methylharnsäure	622	630			Mittel **630**
90% δ- + 10% 9-Methylharnsäure[1]	356	363			Mittel **360**
70% δ- + 30% 9-Methylharnsäure	267	274			Mittel **270**
ζ-Methylharnsäure	473	477			Mittel **475**
α-Methylharnsäure	193	199			Mittel **200**

Es ergibt sich, daß die reinen 9- und δ-Methylharnsäuren am schwersten löslich sind. Ihre Gemische brauchen viel weniger Wasser zur Lösung. Die Löslichkeiten entsprechender Gemische stehen in der Größenordnung den Löslichkeiten von α- und ζ-Methylharnsäure nahe. Wenn man, was theoretisch nicht ganz einwandfrei ist, aus den Löslichkeiten von 9- und δ-Methylharnsäure und den Löslichkeiten ihrer Gemische eine Kurve

[1]) Ein solches Präparat mit 10 Proz. 9-Methylharnsäure wurde krystallographisch-optisch mit ζ-Methylharnsäure verglichen. Beide zeigten unter dem Mikroskope in gleicher Weise langgestreckte Plättchen, die meist unregelmäßig abgebrochen waren, mit gerader Auslöschung. Genaueres ließ sich nicht erkennen (S. Riedel).

Digitized by Google

konstruiert, so findet man ein Minimum bei einem Gehalte des Harnsäuregemisches von rund 22 Proz. 9-Methylharnsäure. Aus dieser Kurve würde sich für ξ-Methylharnsäure unter Berücksichtigung ihrer Löslichkeit ein Gehalt von etwa 7 Proz. 9-Methylharnsäure und für α-Methylharnsäure ein Gehalt von etwa 25 Proz. 9-Methylharnsäure ableiten; für α-Methylharnsäure käme noch der zweite Wert 17 Proz. 9-Methylharnsäure in Frage, der nach den Erfahrungen mit der Chlorierung zu verwerfen ist. Es zeigt sich also eine auffallende Übereinstimmung mit unseren obigen, nach ganz anderen Methoden erhaltenen Resultaten. Doch ist darauf nicht übermäßig Gewicht zu legen. Einmal ist die Beziehung theoretisch nicht klar. Vor allem aber: die Harnsäuregemische lösen sich anscheinend nicht als isomorphe Mischkrystalle wie ein einheitlicher Stoff, sondern lassen, wie es scheint, einen Bodenkörper mit anderer Zusammensetzung und anderer Löslichkeit, als der in Lösung gegangene Teil besitzt.

Wir schließen das aus Versuchen, die in der Weise angestellt wurden, daß wir mit einer größeren Menge Substanz zunächst zwei Löslichkeitsbestimmungen ausführten, den zurückbleibenden Bodenkörper wieder 2 Stunden mit Wasser kochten und nun ein weiteres Paar Löslichkeitsbestimmungen machten.

Dabei gab uns ein Präparat von α-Methylharnsäure zunächst die Werte 187 und 191, im Mittel **190**; und der Bodenkörper die Werte 246 und 248, im Mittel **250**.

Ferner gab ein Gemisch von δ- und 9-Methylharnsäure zunächst die Werte 309 und 318, im Mittel **310**, und der Bodenkörper die Werte 374 und 378, im Mittel **380**.

Je nach dem Verhältnis von Substanzprobe und Wasser in ihren Mengen einerseits und nach der Vorbehandlung der Substanzprobe, namentlich der Art ihrer Reinigung, wird man also wechselnde Werte für die Löslichkeit erhalten, die somit als Charakterisierungs-

Digitized by Google

mittel für Harnsäuregemische nicht zu hoch eingeschätzt werden darf.

Im Anschlusse seien Löslichkeitsbestimmungen der *gewöhnlichen Harnsäure* gegeben. Natürlich wurden sorgfältig gereinigte Präparate verwandt. Wir fanden die Werte 1260, 1233, 1263, im Mittel **1250**. Für *3,7-Dimethylharnsäure* ergaben sich die Werte 289 und 298, im Mittel **290**. Die Löslichkeit von 1-Methylharnsäure in dieser Weise zu ermitteln, gelang nicht, da sie zu feinkörnig war, als daß das Wattefilter ein klares Filtrat ergab.

Alle hier angeführten Löslichkeitsbestimmungen wurden in der bei Harnsäuren üblichen Weise auf 1 g der betreffenden Harnsäure berechnet und beziehen sich auf Siedetemperatur der Lösung.

Wir messen den angeführten Löslichkeitsbestimmungen einen höheren Grad von Genauigkeit zu als vielen der früheren Bestimmungen, die zumeist auch durchaus nicht den Anspruch von Präzisionsmessungen erheben. Trotzdem befriedigen sie uns nicht völlig. Auffällig war die Beobachtung, daß je die zwei mit derselben Lösung ausgeführten Bestimmungen regelmäßig vortrefflich übereinstimmten, während andere Paare von Messungen, die unter sich wieder je den gleichen Wert ergaben, erheblich abwichen, ohne daß Fehlerquellen zu erkennen waren. Eine Neuaufnahme von Löslichkeitsbestimmungen in der Harnsäurereihe, die Herr Marwitzky in Angriff genommen hat, ergab die gleiche Erfahrung bei der 7-Methylharnsäure und führte zur Feststellung der Tatsache, daß die 7-Methylharnsäure — und, wie es den Anschein hat, auch andere Harnsäuren — außerordentlich zur Bildung übersättigter Lösungen neigen. Zur Herstellung des Gleichgewichtes genügt es nicht, einen kleinen Überschuß an Bodenkörper zu nehmen, auch nicht bei mehrstündigem Kochen; sondern eine beträchtliche Menge ist erforderlich. Nur

Digitized by Google

so gelang es, konstante Werte einer minimalen Löslichkeit zu erhalten. Es ist nach diesen Beobachtungen nicht ganz ausgeschlossen, daß die zuletzt beschriebenen Unterschiede in der Löslichkeit des Bodenkörpers gegenüber der Löslichkeit des ursprünglichen Harnsäuregemisches sich in ähnlicher Weise erklären.

Auf die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäuren wird später zurückgekommen werden. Vor der Hand genüge die Feststellung, daß die Löslichkeitsbestimmungen von Harnsäuren im allgemeinen nur die Größenordnung der Löslichkeit geben, nicht aber genaue Werte darstellen. In der Mehrzahl der Fälle genügt es allerdings, die Größenordnung zu kennen.

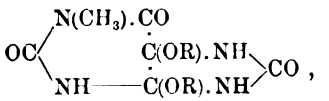
Wir danken Herrn Dr. S. Riedel bestens für seine Unterstützung bei dieser Untersuchung.

VIII. Abkömmlinge der 1-Methylharnsäure;

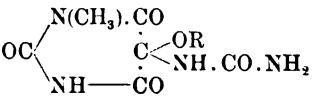
von *Heinrich Biltz* und *Karl Strufe.*

1-Methylharnsäure verhält sich bei mehreren Umsetzungen ebenso wie die gewöhnliche Harnsäure. Mit Methyl- oder Äthylalkohol und Chlor liefert sie bei Eiskühlung die entsprechenden *Glykoläther* (I); diese werden mit Salzsäure zu den *1-Methyl-5-alkoxypseudoharnsäuren* (II) verseift und aufgespalten. Die gleichen Stoffe entstehen

I



II



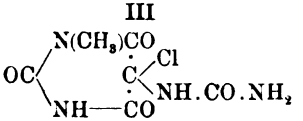
auch aus 1-Methylharnsäure, dem betreffenden Alkohol und Chlor, wenn bei der Umsetzung nicht gekühlt wird. Reduktion mit Natriumamalgam und Wasser führt die

Digitized by Google

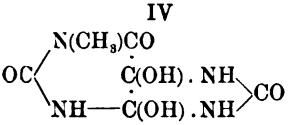
Glykolvolläther in 1-Methylharnsäure über. Wird mit Jodwasserstoff reduziert, so entsteht 1-Methylpseudoharnsäure — ersichtlich über 1-Methyl-5-alkoxypseudoharnsäure —, oder, falls die Reduktion mit Jodwasserstoff energischer geleitet und länger ausgedehnt wird, 1-Methylharnsäure, die unter Ringschluß aus der zunächst entstandenen 1-Methylpseudoharnsäure gebildet wird. Die 1-Methyl-5-alkoxypseudoharnsäuren liefern sowohl bei milder Reduktion mit Jodwasserstoff als auch mit Natriumamalgam 1-Methylpseudoharnsäure.

Wird Chlor in ein Gemisch von 1-Methylpseudoharnsäure oder von 1-Methylharnsäure und Eisessig geleitet, so entsteht *1-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure* (III), die mit 1 Mol Eisessig auskrystallisiert. Mit Methyl- und Äthylalkohol liefert sie die eben erwähnten 1-Methyl-5-alkoxypseudoharnsäuren, mit Wasser das *1-Methylharnsäureglykol* (IV), mit Reduktionsmitteln die 1-Methylpseudoharnsäure.

III

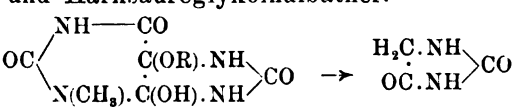


IV



Stoffe vom Typus einer Isoharnsäure ließen sich nicht gewinnen.

Die 1-Methyl-5-alkoxypseudoharnsäuren verhalten sich beim Lösen in starken Laugen und Ausfällen mit Säuren ebenso wie die 5-Methoxypseudoharnsäure selbst. Es erfolgt Isomerisation. Dabei entstehen unter Neubildung des Glyoxalonringes *Glykolhalbäther.* Bewiesen wurde diese Auffassung des Umsetzungsproduktes durch seine Reduktion, die glatt Hydantoin lieferte. Entsprechend verhalten sich bei der Reduktion auch sonst Harnsäureglykole und Harnsäureglykolhalbäther.



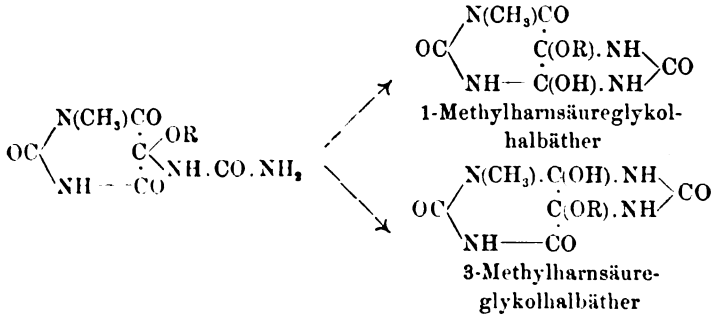
Weiteres Beweismaterial für die Halbätherformel solcher Stoffe enthält die vor zwei Jahren erschienene

Digitized by Google

Abhandlung von H. Biltz und P. Damm über Abkömmlinge der 3,7-Dimethylharnsäure.[1])

Außerordentlich interessant ist es nun, daß der so zu gewinnende Methylhalbäther völlig identisch ist mit dem aus 3-Methylharnsäure erhaltenen und in der vorhergehenden Arbeit beschriebenen Methylharnsäureglykolmethylhalbäther. Verständlich wird diese Gleichheit durch die Annahme, daß die Glykolhalbäther ganz allgemein nicht direkt aus den Volläthern durch partielle Verseifung entstehen, sondern wie im vorliegenden Falle unter Isomerisierung aus den 5-Alkoxypseudoharnsäuren, die für die 1-Methylharnsäure und für die 3-Methylharnsäure natürlich gleich sind. Bewiesen wird diese Annahme in der folgenden Abhandlung.

Eine andere Frage ist die, ob der durch die Isomerisierung entstandene Glykolhalbäther der Reihe der 1-Methylharnsäure oder der der 3-Methylharnsäure angehört. Denn der Ringschluß der 5-Alkoxypseudoharnsäuren, die ein Methyl im Ringe tragen, kann natürlich in zweierlei Weise erfolgen: entweder so, daß das am Stickstoff stehende Methyl seinen Platz im Methylharnsäureglykolhalbäther in Stellung 1 erhält, oder in Stellung 3



In unserem Falle wurde bis jetzt kein bindender Beweis[2]) für die eine oder die andere Formel erbracht. Wir

[1]) H. Biltz u. P. Damm, diese Annalen **406**, 22 (1914).

[2]) Der gewünschte Beweis wird sich vielleicht durch Methylierung der Halbäther erbringen lassen, wobei voraussichtlich

Digitized by Google

zweifeln aber nicht daran, daß unsere Glykolhalbäther als **3**-Methylharnsäureglykolhalbäther aufzufassen sind. Und zwar auf Grund eines Analogieschlusses. Die 5-Alkoxypseudoharnsäuren nämlich, die ein Methyl im Ringe und ein zweites in Stellung 7 tragen, werden, wie in der folgenden Abhandlung und in der eben zitierten Abhandlung von H. Biltz und P. Damm ausführlich bewiesen worden ist, zu **3,7**-Dimethylharnsäureglykolhalbäther isomerisiert. Hieraus könnte man die allgemeine Gültigkeit einer Regel ableiten, nach der der Ringschluß derjenigen 5-Alkoxypseudoharnsäuren, die ein Alkyl im Ringe tragen, in entgegengesetztem Sinne verläuft als der Ringschluß der entsprechenden Pseudoharnsäuren selbst: Bei letzteren geht die Umsetzung bekanntlich so vor sich, daß das Alkyl seinen Platz in Stellung 1 der entstehenden Harnsäure bekommt, während der Ringschluß zu den Glykolhalbäthern in der Weise erfolgt, daß das Alkyl in Stellung 3 zu stehen kommt.

Beschreibung der Versuche.

Äther des 1-Methylharnsäureglykols.

Als Ausgangsmaterial diente 1-Methylharnsäure, die nach bekannter Vorschrift[1]) synthetisch aus 1-Methyluramil über 1-Methylpseudoharnsäure dargestellt war. Die Gewinnung von 1-Methyluramil aus Theobromin ist vor kurzem beschrieben worden[2]); teilweise wurden auch Präparate von 1-Methyluramil verwandt, die aus Theobromin über 1-Methylthionursäure erhalten waren. Die Umwandlung von 1-Methylpseudoharnsäure in 1-Methylharnsäure erfolgte leicht und schnell.

3,7-Dimethylharnsäureglykolhalbäther oder 3,7,9-Trimethylharnsäureglykolhalbäther erhalten werden kann; die Konstitution dieser beiden ist sicher.

[1]) E. Fischer u. H. Clemm, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 3092 (1897).

[2]) H. Biltz u. P. Damm, Ber. d. d. chem. Ges. **46**, 3669 (1913).

Digitized by Google

1-Methylharnsäure-4,5-glykoldimethyläther.

Unter sorgfältiger Kühlung mit Eis wurde in ein Gemisch von 2 g fein gepulverter 1-Methylharnsäure und 25 ccm Methylalkohol unter andauerndem Umschwenken Chlor geleitet, bis fast alles gelöst war. Chloriert wurde in einem Erlenmeyerkolben, der durch einen Kork mit Zu- und Ableitungsrohr verschlossen war; zur Vermeidung heftiger, explosionsartiger Zersetzungen reichte das Chloreinleitungsrohr nicht ganz bis zum Boden des Kolbens. Die Lösung wurde dann sofort von einigen Teilchen nicht umgesetzter Methylharnsäure abgegossen und unter weiterer Kühlung und unter Anreiben der Gefäßwandung auskrystallisieren gelassen. Die reichlich ausgeschiedene Krystallmasse wurde bald abgesaugt und gut mit entwässertem Äther ausgewaschen. Ausbeute 2,0 g; ber. 2,7 g. Krystallisation aus Wasser gab glänzende, sechsseitige Täfelchen, die bei 225° (k. Th.) unter Aufschäumen und schwacher Rötung schmolzen. Die Mutterlauge vom Rohprodukte gab beim Eindunsten im Vakuumexsiccator etwas 1-Methyl-5-methoxypseudoharnsäure und wurde daraufhin aufgearbeitet. Der Glykoldimethyläther gab bei der Analyse folgende Werte.

0,1426 g gaben 0,2062 CO_2 und 0,0658 H_2O.

	Ber. für $C_8H_{12}O_5N_4$	Gef.
C	39,3	39,4
H	5,0	5,2

Er löste sich sehr leicht in Eisessig; leicht in Alkohol; weniger in Wasser; wenig in Essigester, Aceton; und nicht in Äther.

Es gelang nicht, ihn durch Erhitzen in 1-Methyl-5-methoxyisoharnsäure überzuführen.

1-Methylharnsäure-4,5-glykoldiäthyläther.

In derselben Weise wurde unter Verwendung von Äthylalkohol der Diäthyläther hergestellt. Aus 2 g 1-Methylharnsäure wurden 2,1 g erhalten; ber. 3,0 g. Er krystallisierte aus Alkohol in feinen Nadeln und schmolz

Digitized by Google

bei 212° (k. Th.) unter Zersetzung und schwacher Rötung. Die Rohmutterlauge wurde auf 1-Methyl-5-äthoxypseudoharnsäure verarbeitet.

0,1289 g gaben 0,2076 CO_2 und 0,0699 H_2O.

	Ber. für $C_{10}H_{16}O_5N_4$	Gef.
C	44,1	43,9
H	5,9	6,1

Die Löslichkeitsverhältnisse waren fast die gleichen wie beim Glykoldimethyläther.

5-Alkoxylderivate der 1-Methylpseudoharnsäure.

Unter dem Einflusse von Halogenwasserstoff wird die in Stellung 4 stehende Äthergruppe der 1-Methylharnsäureglykoläther verseift; und unter Öffnung des Glyoxalonringes entstehen 1-Methyl-5-alkoxypseudoharnsäuren. Da bei der oben beschriebenen Darstellung dieser Glykoläther aber Chlorwasserstoff entsteht, ist verständlich, daß bei minder vorsichtig geleiteter Umsetzung nur die Alkoxypseudoharnsäuren erhalten werden, und daß die Bildung einer geringen Menge überhaupt nicht zu vermeiden ist — höchstens, was nicht versucht wurde, durch Zusatz von etwas Pyridin. In guter Ausbeute entstehen diese Stoffe schließlich aus 1-Methylpseudoharnsäure und dem betreffenden Alkohol beim Einleiten von Chlor. Ihre Schmelzpunkte sind nicht ganz scharf und wechseln etwas mit der Art der Erhitzung.

1-Methyl-5-methoxypseudoharnsäure.

1. *Darstellung aus 1-Methylharnsäureglykoldimethyläther.* 0,5 g 1-Methylharnsäureglykoldimethyläther lösten sich beim Verreiben in einigen Tropfen konz. Salzsäure. Gleich darauf schieden sich schmale, rechteckig endigende Blättchen von 1-Methyl-5-methoxypseudoharnsäure ab. Ausbeute 0,3 g; ber. 0,5 g. Nach Krystallisation des Produktes aus Methylalkohol lag der Schmelzpunkt bei etwa 192° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung.

Derselbe Stoff entstand, als 0,5 g 1-Methylharnsäureglykoldimethyläther mit 5 ccm alkoholischer Salzsäure

Digitized by Google

etwa 5 Minuten lang gekocht wurden. Beim Eindunsten der Lösung im Vakuumexsiccator kamen 0,2 g Krystalle; ber. 0,5 g. Nach Krystallisation aus wenig Wasser lag der Schmelzpunkt bei 192° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung.

2. *Darstellung aus 1-Methylharnsäure.* In ein Gemisch von 2 g 1-Methylharnsäure und 30 ccm Methylalkohol wurde bei Zimmertemperatur Chlor geleitet. Schon ehe sich alle 1-Methylharnsäure gelöst hatte, begann Abscheidung des Umsetzungsproduktes. Nachdem noch 2—3 Minuten weiter unter Schütteln Chlor eingeleitet war, wurde die Masse im Vakuumexsiccator in einer flachen Krystallisierschale eingedunstet. Der hinterbleibende Rückstand wurde aus wenig Wasser umkrystallisiert, wobei ein wenig 1-Methylharnsäure ungelöst blieb. Schmale, rechteckige Blättchen. Ausbeute 1,7 g; ber. 2,5 g. Schmelzp. 192° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung.

0,1439 g gaben 0,1920 CO_2 und 0,0614 H_2O.

	Ber. für $C_7H_{10}O_5N_4$	Gef.
C	36,5	36,4
H	4,4	4,8

Der Stoff löste sich sehr leicht in Wasser, Eisessig weniger in Alkohol; wenig in Essigester, Chloroform, Aceton; und nicht in Äther.

3. *Darstellung aus 1-Methylpseudoharnsäure.* In ein Gemisch von 2 g 1-Methylpseudoharnsäure und 20 ccm Methylalkohol wurde bis zur Lösung Chlor geleitet. Beim Eindunsten der Lösung im Vakuumexsiccator krystallisierte die 1-Methyl-5-methoxypseudoharnsäure in rechteckigen Blättchen aus. Ausbeute 1,7 g; ber. 2,3 g. Schmelzpunkt und übrige Erscheinungen waren genau wie eben beschrieben.

1-Methyl-5-äthoxypseudoharnsäure.

1. *Darstellung aus 1-Methylharnsäureglykoldiäthyläther.* 0,5 g des Glykoldiäthyläthers wurden mit wenig konz.

Digitized by Google

Salzsäure verrieben. Dabei erfolgte zunächst Lösung und dann Abscheidung von 1-Methyl-5-äthoxypseudoharnsäure. Ausbeute 0,2 g. Lanzettliche Blättchen. Schmelzp. etwa 216° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung. Ebenso verhielten sich Gemische mit Präparaten, die nach einer der folgenden Vorschriften bereitet waren.

2. *Darstellung aus 1-Methylharnsäure.* In der eben bei Herstellung der Methoxylverbindung beschriebenen Weise, nur unter Verwendung von Äthylalkohol, wurde 1-Methyl-5-äthoxypseudoharnsäure hergestellt. Aus 2 g 1-Methylharnsäure wurden 2,0 g gewonnen; berechnet 2,7 g. Der Stoff krystallisierte aus Wasser in lanzettlichen Blättchen. Schmelzp. etwa 216° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung.

0,1449 g gaben 0,2079 CO_2 und 0,0670 H_2O.

	Ber. für $C_8H_{12}O_5N_4$	Gef.
C	39,3	39,1
H	5,0	5,2

Die Löslichkeitsverhältnisse ähnelten denen der Methoxylverbindung.

3. *Darstellung aus 1-Methylpseudoharnsäure.* Auch aus dieser, Äthylalkohol und Chlor konnte 1-Methyl-5-äthoxypseudoharnsäure erhalten werden, doch war — wie das öfter bei Chlorierungen in Gegenwart von Äthylalkohol der Fall ist — die Ausbeute schlecht. Aus 2 g 1-Methylpseudoharnsäure wurden nur 0,6 g erhalten; ber. 2,4 g. Vielleicht läßt sich die Ausbeute durch besser geeignete Arbeitsbedingungen erhöhen. Krystallform und Eigenschaften waren die eben beschriebenen.

Reduktion von 1-Methylharnsäureglykoläthern und 1-Methyl-5-alkoxypseudoharnsäuren.

Reduktion von 1-Methylharnsäureglykoldimethyläther.

1. *Mit Natriumamalgam.* Ein Brei von 1 g 1-Methylharnsäureglykoldimethyläther und wenig Wasser wurde unter Schütteln so lange mit $2^1/_2$prozentigem Natriumamalgam versetzt, bis alles gelöst war. Beim Ansäuern

Digitized by Google

des Filtrates schied sich *1-Methylharnsäure* in feinen Nädelchen ab; sie wurde an ihrer geringen Löslichkeit in Wasser und ihrer Temperaturbeständigkeit (Schmelzp. oberhalb 360°) erkannt. Ausbeute 0,4 g; ber. 0,75 g.

2. *Reduktion mit Jodwasserstoff unter milden Bedingungen.* 1 g 1-Methylharnsäureglykoldimethyläther wurde mit 10 ccm Jodwasserstoffsäure der Dichte 1,5 bei 60° reduziert. Nach Entfernung des frei gewordenen Jods mit etwas Phosphoniumjodid wurde die klare Lösung mit dem gleichen Raume Alkohol verdünnt. Beim Abkühlen schied sich 0,4 g *1-Methylpseudoharnsäure* (ber. 0,8 g) aus. Nädelchen. Schmelzp. 220° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung.

3. *Energische Reduktion mit Jodwasserstoff.* 1 g 1-Methylharnsäureglykoldimethyläther wurde mit 10 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure der Dichte 1,96 auf siedendem Wasserbade erhitzt. Nach Entfärbung mit wenig Phosphoniumjodid wurde die Lösung bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingekocht, und der Rückstand mit entwässertem Alkohol gemischt. Es schieden sich 0,5 g *1-Methylharnsäure* ab; ber. 0,75 g. Beim Verreiben mit etwas konz. Schwefelsäure und gelindem Anwärmen löst sich 1-Methylharnsäure und fällt nach Verdünnen mit Wasser amorph aus.

Reduktion von 1-Methyl-5-methoxypseudoharnsäure.

0,5 g 1-Methyl-5-methoxypseudoharnsäure wurden mit 5 ccm Jodwasserstoffsäure der Dichte 1,5 g bei 60° reduziert. Nach Verdünnen mit Alkohol auf den doppelten Raum schieden sich beim Kochen 0,3 g 1-Methylpseudoharnsäure aus; ber. 0,43 g. Schmelzp. 220° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung.

1-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure.

1-Methylharnsäure lieferte mit Chlor in indifferentem Lösungsmittel eine 5-Chlor*pseudo*harnsäure — ebenso wie das die übrigen von uns untersuchten Harnsäuren, die in Stellung 7 kein Alkyl tragen, tun. Wurde Eis-

Digitized by Google

essig als Lösungsmittel gewählt, so nahm das Produkt 1 Mol davon auf. Derselbe Stoff entstand in gleicher Weise aus 1-Methylpseudoharnsäure.

1. *Darstellung aus 1-Methylpseudoharnsäure.* In ein Gemisch von 2 g 1-Methylpseudoharnsäure und 15 ccm Eisessig wurde unter Umschwenken Chlor geleitet, bis Lösung eingetreten war. Beim Abkühlen und Ankratzen der Wandung schied sich 1-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure ab. Ausbeute 1,3 g; ber. 2,9 g. Das Präparat schmolz unter Aufblähen und Rötung unscharf gegen 170°. Es enthielt 1 Mol Eisessig und hatte keine Neigung, an der Luft zu zerfließen.

0,2425 g gaben 0,2378 CO_2 und 0,0775 H_2O und 0,0303 Cl.

	Ber. für $C_6H_7O_4N_4Cl$, $CH_3.COOH$	Gef.
C	32,6	32,4
H	3,8	3,6
Cl	12,1	12,5

2. *Darstellung aus 1-Methylharnsäure.* In ein Gemisch von 2 g fein gepulverter 1-Methylharnsäure und 15 ccm Eisessig wurde Chlor geleitet, bis alles gelöst war. Beim Abkühlen der Lösung mit Eiswasser und Anreiben der Gefäßwandung krystallisierte 1-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure in äußerst kleinen undeutlichen Kryställchen aus. Sie wurde abgesaugt, mit entwässertem Äther gut ausgewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausbeute 1,7 g; ber. 3,2 g.

0,2137 g gaben 0,2537 CO_2 und 0,0806 H_2O und 0,0259 Cl.

	Ber. für $C_6H_7O_4N_4Cl$, $CH_3.COOH$	Gef.
C	32,6	32,4
H	3,8	4,2
Cl	12,1	12,1

Überführung in 1-Methyl-5-methoxypseudoharnsäure. Beim Lösen von 0,5 g der eben beschriebenen 1-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure in 5 ccm Methylalkohol, dem einige Tropfen Eisessig zugesetzt waren, unter Verreiben und schwachem Erwärmen entstand die Methoxylverbindung.

Digitized by Google

Beim Abkühlen kamen langgestreckte, rechteckige Blättchen. Ausbeute 0,25 g; ber. 0,4 g. Schmelzp. 192° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung. Das Präparat war dem oben beschriebenen völlig gleich.

Überführung in 1-Methyl-5-äthoxypseudoharnsäure. Mit Äthylalkohol wurde in gleicher Weise aus 0,5 g 1-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure, die 1 Mol Krystalleisessig enthielt, 0,2 g der Äthoxylverbindung erhalten; ber. 0,42 g. Aus Wasser lanzettliche Blättchen. Schmelzp. 216° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung.

Reduktion zu 1-Methylpseudoharnsäure. 1 g 1-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure wurde auf siedendem Wasserbade einige Minuten mit etwa 10 ccm Eisessig, der mit Jodwasserstoff gesättigt war, erhitzt. Nach Entfärbung mit etwas Phosphoniumjodid und einigen Tropfen Wasser wurde die klare Lösung mit Alkohol verdünnt: es schieden sich 0,4 g 1-Methylpseudoharnsäure ab; ber. 0,7 g. Schmelzp. 220° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung. Denselben Zersetzungspunkt gaben E. Fischer und H. Clemm an.

Auf dem eben beschriebenen Wege kann 1-Methylharnsäure in 1-Methylpseudoharnsäure übergeführt werden.

1-Methylharnsäureglykol.

1 g 1-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure, die 1 Mol Krystalleisessig enthielt, löste sich beim Verreiben mit 2 ccm Wasser. Eine Probe der Lösung machte aus Kaliumjodid kein Jod frei. Beim Eindunsten der Lösung an der Luft schied sich das bisher noch nicht bekannte 1-Methylharnsäureglykol in Gestalt langgestreckter schmaler Blättchen mit rhombischem Umrisse aus. Es konnte aus wenig Wasser umkrystallisiert werden. Ausbeute 0,2 g; ber. 0,7 g. Schmelzp. 140° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung.

0,1441 g gaben 0,1755 CO_2 und 0,0502 H_2O.

	Ber für $C_6H_8O_5N_4$	Gef.
C	33,3	33,2
H	3,7	3,9

Digitized by Google

1-Methylharnsäureglykol löste sich sehr leicht in Wasser, Eisessig; leicht in Alkohol, Essigester; schwer in Äther.

Überführung der 1-Methyl-5-alkoxypseudoharnsäuren in 3-Methylharnsäureglykolhalbäther.

Diese in der Einleitung behandelte sehr eigenartige Isomerisation erfolgte beim Lösen der Alkoxypseudoharnsäuren in Lauge und Fällen mit Säure. Die Ausbeute war in der 1-Methylharnsäure-Reihe besonders gut.

3-Methyl-4-oxy-5-methoxy-4,5-dihydroharnsäure

(3-Methylharnsäureglykolmethylhalbäther).

5 g 1-Methyl-5-methoxypseudoharnsäure wurden mit 7 ccm 4n-Natronlauge verrieben und dadurch in Lösung gebracht. Dann wurde mit konz. Salzsäure angesäuert. Es schieden sich 4,2 g 3-Methylharnsäureglykolmethylhalbäther in Gestalt kleiner, dem Gips ähnlicher Kryställchen ab. Das Produkt wurde aus der 8fachen Menge kochenden Wassers umkrystallisiert.

0,1386 g gaben 0,1872 CO_2 und 0,0571 H_2O.

	Ber. für $C_7H_{10}O_5N_4$	Gef.
C	36,5	36,8
H	4,4	4,6

Der Schmelzpunkt lag bei 207° (k. Th.) unter Aufschäumen und schwacher Rötung. Genau ebenso lag der Zersetzungspunkt eines Gemisches mit einem aus δ-Monomethylharnsäure bereiteten Vergleichspräparate.[1]) Die Gleichheit beider Präparate wurde des weiteren durch eine krystallographisch-optische Untersuchung im hiesigen mineralogischen Universitätsinstitute festgestellt, für die wir Hrn. Prof. Dr. Beutell zu großem Danke verpflichtet sind:

„Kryställchen vom Gipshabitus, monosymmetrisch, tafelig nach der Symmetrieebene. Schwingungsrich-

[1]) Vgl. die vorstehende Arbeit über α-, ζ- und δ-Monomethylharnsäure.

Digitized by Google

tung bildet mit der krystallographischen Achse *c* einen Winkel von 3—4°. Im konvergenten Na-Lichte war ein Lemniskatensystem sichtbar ohne Achsenaustritt; krystallographische Achse *b* daher zweite Mittellinie. Das Präparat stimmt krystallographisch-optisch mit der 3-Methyl-4-oxy-5-methoxy-4,5-dihydroharnsäure, die Herr Dr. Riedel gemessen hat, völlig überein."

Reduktion. 1 g von dem aus 1-Methyl-5-methoxypseudoharnsäure erhaltenen Halbäther wurde mit 5 g rauchender Jodwasserstoffsäure der Dichte 1,96 und wenig Phosphoniumjodid auf siedendem Wasserbade reduziert. Nach Einkochen auf dem Wasserbade bei Unterdruck wurde der Rückstand mit wenig heißem Alkohol aufgenommen; aus der Lösung krystallisierten 0,3 g Hydantoin; ber. 0,4 g. Schmelzp. 220° (k. Th.). Ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit reinem Hydantoin.

3-Methyl-4-oxy-5-äthoxy-4,5-dihydroharnsäure

(3-Methylharnsäureglykoläthylhalbäther).

Wir erhielten in gleicher Weise, wie eben beschrieben ist, aus 5 g 1-Methyl-5-äthoxypseudoharnsäure 4,0 g 3-Methylharnsäureglykoläthylhalbäther. Krystallisieren aus Wasser ergab derbe, vierseitige, schräg endigende Prismen. Schmelzp. 203° (k. Th.) unter Aufschäumen und schwacher Rötung; von 195° ab war Sintern wahrzunehmen.

0,1485 g gaben 0,2132 CO_2 und 0,0692 H_2O.

	Ber. für $C_5H_{10}O_5N_4$	Gef.
C	39,3	39,2
H	5,0	5,2

Der Stoff löste sich leicht in Eisessig, Alkohol, Wasser (Löslichkeit etwa 20); weniger in Essigester; kaum in Äther.

Digitized by Google

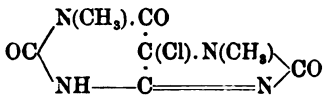
IX. Abkömmlinge der 1,7-Dimethylharnsäure;

von *Heinrich Biltz* und *Paul Damm*.

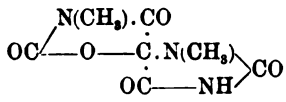
Eine vor zwei Jahren von uns veröffentlichte, eingehende Untersuchung[1]) über den Abbau des Theobromins und der 3,7-Dimethylharnsäure steht in nahen Beziehungen zu der vorliegenden Arbeit über Abkömmlinge der 1,7-Dimethylharnsäure. Zunächst sei eine kurze Skizzierung der neuen Resultate gegeben.

Bei Einwirkung von Chlor auf ein Gemisch von 1,7-Dimethylharnsäure und Chloroform entsteht, wenn Wasser völlig ausgeschlossen wird, *1,7-Dimethyl-5-chlor-$\Delta^{4,9}$-isoharnsäure* (I). Mit Alkoholen setzt sich dieser neue Stoff zu den *1,7-Dimethylharnsäureglykoläthern* um, die sich durch Natriumamalgam und Wasser oder durch rauchende Jodwasserstoffsäure zu 1,7-Dimethylharnsäure reduzieren lassen. Die gleichen Glykoläther entstehen auch aus 1,7-Dimethylharnsäure, Alkohol und Chlor. Wasser wirkt auf 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure sofort lebhaft ein, führt aber nicht zu 1,7-Dimethylharnsäureglykol, das offenbar äußerst unbeständig ist, sondern zu seinem Abbauprodukte *Apokaffein* (II).

I



II



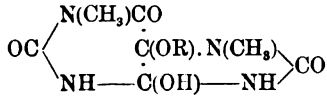
Während die eben angeführten Umsetzungen der Erklärung keine Schwierigkeiten bereiten, erfolgte eine sehr sonderbare Umsetzung, als Salzsäure auf die 1,7-Dimethylharnsäureglykoläther zur Einwirkung kam. Nach den in der Reihe der 3,7-Dimethylharnsäure gemachten Erfahrungen wäre dabei Bildung von *Halbäthern des 1,7-Dimethylharnsäureglykols* (III) zu erwarten gewesen; oder

[1]) H. Biltz u. P. Damm, diese Annalen **406**, 22 (1914).

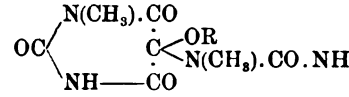
Digitized by Google

es hätten sich nach Erfahrungen, die in einer der vorhergehenden Arbeiten „Abkömmlinge der Harnsäure" niedergelegt sind, und die bei einigen anderen methylierten Harnsäuren Bestätigung gefunden haben, *1,7-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren* (IV) bilden können. Aber weder das eine noch das andere war der Fall: es ent-

III



IV



standen vielmehr Stoffe, die mit den vor kurzem beschriebenen [1]) *Halbäthern des 3,7-Dimethylharnsäureglykols* (V) in jeder Beziehung identisch waren. Diese auffallende Tatsache wäre verständlich, wenn man den Umsetzungsprodukten die Formeln von Alkoxypseudoharnsäuren zuweisen könnte; ein Blick auf Formel IV zeigt, daß die gleiche 1,7-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäure sowohl aus 1,7- als auch aus 3,7-Dimethylharnsäureglykoläther entstehen kann. Aber die eingehende Untersuchung der Produkte, die in unserer früheren Veröffentlichung niedergelegt ist, zeigte, daß sie zweifellos nicht in die Reihe der Pseudoharnsäuren gehören. Dazu sind sie viel zu beständig. Auch konnten sie in keiner Weise zu 1,7-Dimethylpseudoharnsäure reduziert werden, sondern gaben bei Reduktion 1-Methylhydantoin, so daß sie dem 3,7-Dimethylharnsäureglykole, das bei der gleichen Behandlung ebenfalls 1-Methylhydantoin liefert, näher stehen mußten. Des weiteren gelang es, sie zu 3,7-Dimethylharnsäureglykol zu verseifen und die eben genannte Beziehung damit zu belegen. Es liegen also wirklich Halbäther der Formel V vor.

Zur Erklärung, daß der gleiche Halbäther aus dem Volläther des 1,7-Dimethylharnsäureglykols und dem des 3,7-Dimethylharnsäureglykols erhalten wird, war im Anschlusse an die Erfahrungen der Arbeiten „Abkömmlinge

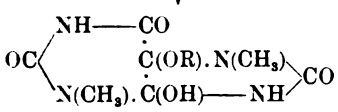
[1]) H. Biltz u. P. Damm, diese Annalen **406**, 24, 42 (1914).

Digitized by Google

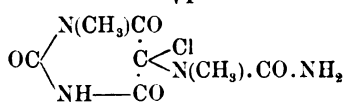
der Harnsäure", „Abkömmlinge der 9-Methylharnsäure" und „Abkömmlinge der 1-Methylharnsäure" anzunehmen, daß nicht einfache Verseifung des in Stellung 4 stehenden Alkoxyls erfolgt, sondern daß der Glykolvolläther zunächst mit Salzsäure zu 1,7-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäure (IV) aufspaltet; und daß dann Isomerisation zum 3,7-Dimethylharnsäureglykolhalbäther erfolgt. Diesem Erklärungsversuche liegt die Annahme zugrunde, daß die 1,7-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren unbeständige und sehr reaktionsfähige Stoffe sind, die unter den Bedingungen des Versuches sofort in den Halbäther übergehen. Solange man diese 1,7-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren nicht kannte, war diese Grundlage natürlich rein hypothetisch; gegen sie ließ sich einwenden, daß die vorausgesetzte große Reaktionsfähigkeit bei den damals bekannten 5-Alkoxypseudoharnsäuren gar nicht vorhanden und also in unserem Falle auch gar nicht wahrscheinlich war.

Da half uns eine weitere Versuchsreihe aus der Ungewißheit. Bei Einwirkung von Chlor auf ein Gemisch von 1,7-Dimethylpseudoharnsäure und Chloroform entstand *1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure* (VI).

V



VI



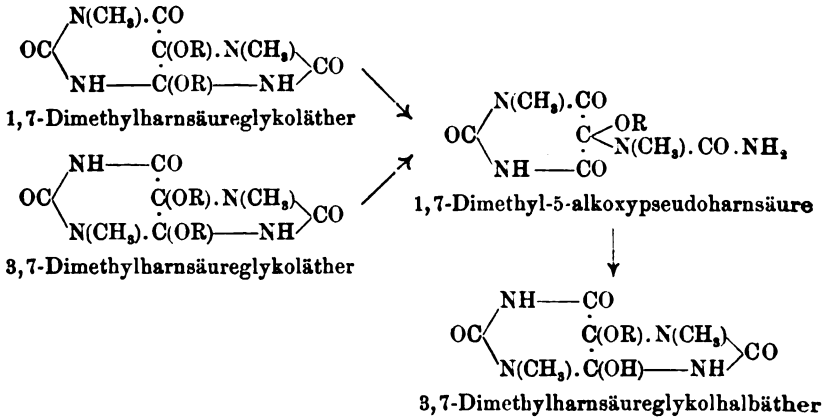
Sie schied sich ohne Krystallösungsmittel ab. Durch Jodwasserstoff, der in Eisessig gelöst war, konnte sie zu 1,7-Dimethylpseudoharnsäure zurückreduziert werden. Diese 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure setzt sich nun mit Methylalkohol glatt zu *1,7-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure* (IV) um, wenn zur Bindung des frei werdenden Chlorwasserstoffs Pyridin hinzugegeben wird. Auch dieser Stoff ließ sich mit Jodwasserstoff in Eisessiglösung glatt zu 1,7-Dimethylpseudoharnsäure reduzieren.

Damit war es gelungen, das oben angenommene Zwischenprodukt zu fassen. Und es besaß in der Tat

Digitized by Google

die erwartete große Reaktionsfähigkeit. So ging es schon bei seiner Bildung aus 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure und Methylalkohol in 3,7-Dimethylharnsäureglykolhalbäther über, wenn Pyridin fortgelassen wurde. Die gleiche Isomerisation erfolgte auch beim Erhitzen bis in die Nähe des Schmelzpunktes oder beim Umkrystallisieren aus Wasser.

Damit war der Schlüssel zu unseren Umsetzungen gefunden, die in der folgenden Formulierung ihren Ausdruck haben:



Es ergibt sich, und zwar als Resultat von allgemeiner Bedeutung: *die Harnsäureglykoläther werden bei der Verseifung zunächst zu 5-Alkoxypseudoharnsäuren aufgespalten; erst in einer zweiten Phase der Umsetzung erfolgt — manchmal leichter, manchmal schwerer — wieder Ringschluß zum Harnsäureglykolhalbäther.*[1]) Diese Erfahrungen stützen in bester Weise die schon früher angenommene Stellung des Alkoxyls in den Halbäthern am Platze 5.

Interessant ist die Tatsache, daß die 5-Alkoxypseudoharnsäuren, die ein Alkyl im Pyrimidinringe besitzen, in der Weise zum Halbäther zusammenschließen, daß das Alkyl in Stellung 3 zu stehen kommt, während die ent-

[1]) Vgl. die vorhergehende Abhandlung.

Digitized by Google

sprechenden Pseudoharnsäuren selbst in der Weise Ringschluß zur Harnsäure erleiden, daß das Alkyl seinen Platz in 1 erhält; so bekommt man aus 1-Methylpseudoharnsäure die 1-Methylharnsäure und aus 1,7-Dimethylpseudoharnsäure die 1,7-Dimethylharnsäure. Worauf die Verschiedenheit im Reaktionsverlaufe beruht, liegt noch nicht klar.

Es sei eine Bemerkung angefügt über unsere Beobachtung, daß Chlorisoharnsäuren nur dann bei der Chlorierung von Harnsäuren entstehen, wenn diese Alkyl in Stellung 7 tragen, während Chlorpseudoharnsäuren erhalten werden, falls Stellung 7 nicht alkyliert ist. Offenbar schützt Alkyl in Stellung 7 das Zweiringsystem der Harnsäure. Die neue Beobachtung steht mit alten Erfahrungen E. Fischers[1]) im Einklange, nach denen alle Pseudoharnsäuren, die in Stellung 7 alkyliert sind, sich leichter in Harnsäure überführen lassen als diejenigen Pseudoharnsäuren, die in Stellung 7 kein Alkyl tragen. Wenngleich der Grund für die gleiche Wirkung in beiden Fällen nicht deutlich zu erkennen ist, ist die Feststellung der Tatsache von Wert.

Beschreibung der Versuche.

1,7-Dimethylharnsäure.

Die zur Untersuchung erforderliche 1,7-Dimethylharnsäure wurde synthetisch[2]) aus 1,7-Dimethyluramil über 1,7-Dimethylpseudoharnsäure hergestellt. Wir gingen von *reinem* 1,7-Dimethyluramil[3]) aus und erhielten sofort reine Präparate.

20 g 1,7-Dimethyluramil, das aus 1-Methyldialursäure bereitet war, 15 g reines Kaliumcyanat und 80 ccm Wasser wurden unter häufigem, kräftigem Umrühren auf siedendem Wasserbade erwärmt, bis die anfangs auftretende tiefe

[1]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 568 (1899).

[2]) E. Fischer u. H. Clemm, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 3095 (1897).

[3]) H. Biltz u. P. Damm, Ber d. d. chem. Ges. **46**, 3671 (1913).

Digitized by Google

Rotfärbung verschwunden war und auch nicht wiederkam. Das dauerte etwa $^1/_4$ Stunde. Die gelbliche, klare Lösung ließ beim Ansäuern mit konz. Salzsäure in quantitativer Ausbeute 1,7-Dimethylpseudoharnsäure als farbloses Krystallpulver ausfallen. Das Präparat war rein. In Wasser löste es sich wenig, in Alkohol kaum. Beim Umkrystallisieren aus Wasser kamen derbe Rhomboeder. Reichlich, aber langsam löste sich 1,7-Dimethylpseudoharnsäure in konz. Schwefelsäure und schied sich beim Verdünnen mit Wasser auf das Doppelte bis Dreifache in Gestalt lanzettlicher Blättchen oder kleiner Rhomboeder, die zu kugeligen Aggregaten vereinigt waren, wieder aus. Schmelzp. 236° (k. Th.) unter Zersetzung und geringer Bräunung. Eine Analyse eines solchen Präparates wurde in unserer eben zitierten Arbeit veröffentlicht.

Zur Überführung in 1,7-Dimethylharnsäure wurde ganz nach der Vorschrift von E. Fischer und H. Clemm 1,7-Dimethylpseudoharnsäure in der 8fachen Menge heißer, 20prozentiger Salzsäure gelöst. Sehr bald begann die Umwandlung, und 1,7-Dimethylharnsäure schied sich in Kryställchen aus. Nach halbstündigem Erhitzen auf siedendem Wasserbade wurde mit Eis gekühlt und nach einer Stunde abgesaugt. Die Ausbeute war fast quantitativ. Krystallisation aus Wasser lieferte langgestreckte Blättchen von sechsseitigem Umrisse oder vierseitige Prismen mit dachförmigen Endigungen oder vielfach auch mit aufgesetzten vierseitigen Pyramiden. Schmelzpunkt etwa 387° (nicht korrigiert) unter Zersetzung. Alles in Übereinstimmung mit den Angaben von E. Fischer und H. Clemm. Bei einiger Übung gelang es in etwa 10 Stunden von Theobromin zu reiner 1,7-Dimethylharnsäure zu kommen. Der Stoff ist also weniger schwer zugänglich, als wir zuerst annahmen.

1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure.

In ein Gemisch von 5 g 1,7-Dimethylharnsäure und 50 ccm trocknem Chloroform wurde Chlor geleitet, bis

Digitized by Google

alles gelöst war; dabei wurde nur wenig Wärme frei. Die Lösung wurde im Vakuumexsiccator stark eingeengt, und der Rückstand mit etwa 20 ccm wasserfreiem Äther verrieben. Dabei schieden sich 4,5 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure (berechnet 5,8 g) voluminös ab. Sie wurde abgesaugt, mit Tetrachlorkohlenstoff und dann mit viel wasserfreiem Äther gewaschen. Schmelzp. 131° (k. Th.) unter Aufschäumen; bei weiterem Erhitzen trat gegen 160° Braunfärbung auf.

0,1935 g gaben 0,2548 CO_2 und 0,0643 H_2O.
0,1234 g „ 26,2 ccm Stickgas bei 15° und 753 mm Druck.
0,2516 g „ 0,1612 AgCl.

	Ber. für $C_7H_7O_3N_4Cl$	Gef.
C	36,4	35,9
H	3,0	3,7
N	24,3	24,6
Cl	15,4	15,8

In trockener Luft ließ sich das Präparat längere Zeit aufbewahren; wurde es der Atmosphäre ausgesetzt, so zog es ebenso wie auch die anderen Chlorisoharnsäuren bald Wasser an und zerfloß — anscheinend etwas weniger schnell als 3,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure.

Wurde eine Probe in konzentrierte Kaliumjodidlösung eingetragen, so schied sich Jod ab, und beim Ansäuern mit Salzsäure fiel 1,7-Dimethylharnsäure aus. Dagegen unterblieb, wie auch bei anderen Chlorisoharnsäuren, die Jodabscheidung, wenn 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure zunächst mit Wasser umgesetzt und dann erst mit Kaliumjodidlösung versetzt wurde.

Bei der Herstellung von 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure bewährte sich, wie angegeben, Chloroform als Lösungsmittel. Als einmal Eisessig genommen wurde, entstand eine Lösung, die beim Eindunsten Schmieren gab, aus denen nichts Festes zu isolieren war.

Reduktion mit Jodwasserstoffsäure führte zu 1,7-Dimethylharnsäure. 0,5 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure wurden mit 3 g konz. Jodwasserstoffsäure übergossen, und das in Freiheit gesetzte Jod mit etwas Phosphoniumjodid

Digitized by Google

gebunden. Auf Zusatz von 3 ccm Wasser schieden sich 0,2 g 1,7-Dimethylharnsäure ab.

Apokaffein aus 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure. 3 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure lösten sich beim Übergießen mit 10 ccm Wasser sofort auf. Die Lösung wurde in einer flachen Schale im Vakuumexsiccator bis zum Sirup eingeengt. Beim Verreiben mit wenig Wasser schieden sich 0,7 g Krystalle aus, die sich als *Apokaffein* erwiesen; ber. 2,8 g. Beim Umkrystallisieren aus warmem Wasser kamen die bekannten Apokaffeinkrystalle. Schmelzpunkt 154—155° (k. Th.); ebenso schmolz ein Gemisch mit reinem Apokaffein.

Ebenfalls entstand Apokaffein, als 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure offen an der Luft stehengelassen wurde. Es zerfloß in etwa 2 Tagen völlig, und Kryställchen von Apokaffein schieden sich aus dem Sirup aus.

Auffallend ist, daß *Isoapokaffein*, d. h. 3,7-Dimethylkaffolid[1]), entsteht, wenn in ein Gemisch von 1,7-Dimethylharnsäure und warmem Wasser Chlor geleitet wird. Die so aus 2 g 1,7-Dimethylharnsäure und 10 ccm Wasser von 80° erhaltene Lösung gab beim Stehen im Vakuumexsiccator 0,8 g Isoapokaffein in typischer Krystallform. Beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen verhielt es sich genau so wie ein gleichzeitig erhitztes Vergleichspräparat von reinem Isoapokaffein: Schmelzen bei 176—177° (k. Th.) unter lebhaftem Aufschäumen. Erst bei etwa 225° verschwand der Schaum, und eine klare, schwach rötliche Schmelze blieb. Ebenso verhielt sich ein Gemisch mit reinem Isoapokaffein.

0,1720 g gaben 0,2471 CO_2 und 0,0493 H_2O.
0,1277 g „ 22,7 ccm Stickgas bei 20° und 751 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_7O_5N_3$	Gef.
C	39,4	39,2
H	3,3	3,2
N	19,8	20,1

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **46**, 3407 (1913).

Digitized by Google

Auch bei Oxydation von 1,7-Dimethylharnsäure mit Salzsäure und Kaliumchlorat wurde Isoapokaffein erhalten, allerdings in geringer Ausbeute.

Die Bildung von Isoapokaffein erklärt sich[1]) bei diesen Versuchen ebenso wie bei der Oxydation von Kaffein oder 1,3,7-Trimethylharnsäure.[2]) Es findet Spaltung statt zu Methylalloxan und Methylharnstoff, und beide treten zu 1,9-Dimethylharnsäureglykol zusammen, das aber nicht beständig ist und Kaffolidabbau zu Isoapokaffein erfährt. Wahrscheinlich entsteht nebenher auch etwas Apokaffein, das von uns aber nicht gefaßt wurde.

Im Gegensatze hierzu erfolgt die Umsetzung von 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure mit Wasser zu Apokaffein durch einfachen Abbau ohne Zerspaltung der Molekel.

1,7-Dimethylharnsäure-4,5-glykoldimethyläther.

1. *Aus 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure.* 2 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure lösten sich beim Übergießen mit 10 ccm Methylalkohol sofort auf. Beim Kühlen mit einem Gemische von Eis und Kochsalz und Anreiben der Gefäßwandung schieden sich 1,5 g 1,7-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther ab. Würfelähnliche, derbe Rhomboederchen. Schmelzp. 171° (k. Th.) ohne merkliche Zersetzung. Zur völligen Entfernung von Chlorwasserstoff wurde das Präparat abgesaugt, mit gekühltem Alkohol gewaschen, dann mit etwas gekühltem Alkohol durchgeschüttelt, nochmals abgesaugt und mit Alkohol und Äther nachgewaschen. Umkrystallisieren aus Wasser gab lange Krystalle von der Form vierseitiger Prismen, vielfach mit abgestumpften Ecken und Kanten.

0,1513 g gaben 0,2324 CO_2 und 0,0735 H_2O.

	Ber. für $C_9H_{14}O_5N_4$	Gef.
C	41,8	41,9
H	5,5	5,4

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **46**, 3408 (1913).
[2]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 1622 (1910).

Digitized by Google

Der Stoff löste sich sehr leicht in Eisessig; leicht in Wasser und Alkohol; etwas weniger in Chloroform, Essigester; kaum in Aceton; und nicht in Äther. Bemerkenswert ist, daß der Stoff bei der Temperatur des Schmelzens nicht Alkohol verliert.

2. *Aus 1,7-Dimethylharnsäure.* Derselbe Glykoläther konnte aus 1,7-Dimethylharnsäure, Methylalkohol und Chlor erhalten werden. In ein Gemisch von 3 g fein gepulverter 1,7-Dimethylharnsäure und 20 ccm Methylalkohol wurde Chlor mittelst eines nicht ganz auf den Boden des Kolbens reichenden Rohres eingeleitet, bis alles gelöst war. Die Umsetzung erfolgte schnell. Beim Abkühlen der Lösung mit einer Kältemischung und Anreiben der Gefäßwandung schieden sich etwa 2,8 g des eben beschriebenen Glykoläthers ab. Dies Verfahren eignet sich zur Darstellung.

1,7-Dimethylharnsäure-4,5-glykoldiäthyläther.

1. *Aus 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure.* Eine bei Zimmertemperatur bereitete Lösung von 2 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure in 10 ccm entwässertem Äthylalkohol wurde unter Kühlung mit Eis und Kochsalz durch Anreiben der Wandung zur Krystallisation gebracht. Nach sorgfältigem Waschen mit gekühltem Alkohol und mit Äther war das Präparat rein. Ausbeute 1,5 g. Schmelzp. 188—189° (k. Th.) ohne Zersetzungserscheinungen; von etwa 175° ab war leichtes Sintern zu beobachten. Ebenso verhielt sich der Stoff nach Krystallisation aus wenig Äthylalkohol, wobei langgestreckte Rhomboeder kamen.

0,1852 g gaben 0,3131 CO_2 und 0,1058 H_2O.
0,1553 g „ 26,5 ccm Stickgas bei 16° und 751 mm Druck.

	Ber. f. $C_{11}H_{18}O_5N_4$	Gef.
C	46,1	46,1
H	6,3	6,4
N	19,6	19,6

Lösungsmitteln gegenüber verhielt sich der Stoff ebenso wie der Dimethyläther.

Digitized by Google

2. *Aus 1,7-Dimethylharnsäure.* Beim Einleiten von Chlor in ein Gemisch von 3 g fein gepulverter 1,7-Dimethylharnsäure und 20 ccm entwässertem Äthylalkohol trat unter geringer Wärmeentwicklung langsam Lösung ein. Kühlen mit Eis und Kochsalz bewirkte Abscheidung von 3 g des Äthyläthers. Das Rohprodukt konnte aus wenig warmem Wasser ohne Verlust umkrystallisiert werden. Rhomboeder. Schmelzp. 188—189° (k. Th.). Dieser Weg ist als Darstellungsmethode zu empfehlen.

Reduktion der 1,7-Dimethylharnsäureglykoläther.

1. *Mit Jodwasserstoff.* 1 g 1,7-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther wurde mit 5 g rauchender Jodwasserstoffsäure (Dichte 1,96) auf siedendem Wasserbade reduziert, und frei werdendes Jod durch Phosphoniumjodid gebunden. Die klare Lösung wurde mit Wasser auf das Dreifache verdünnt. Beim Anreiben schieden sich 0,5 g *1,7-Dimethylharnsäure* ab in wohlausgebildeten Kryställchen vom Schmelzp. 387° (nicht korrigiert) unter Zersetzung. Auch bei gemilderten Reduktionsbedingungen entstand nur 1,7-Dimethylharnsäure.

2. *Mit Natriumamalgam.* 0,5 g 1,7-Dimethylharnsäureglykoldiäthyläther wurden mit wenig Wasser zum Brei angerührt und dann mit Natriumamalgam versetzt, bis unter gelinder Wärmeentwicklung alles gelöst war. Die vom Quecksilber abgegossene Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert. Beim Anreiben der Wandung krystallisierten 0.2 g *1,7-Dimethylharnsäure* aus; durch Krystallisation aus Wasser wurden die typischen Kryställchen, nämlich abgedachte Blättchen und flache Prismen mit Doma oder Pyramide erhalten. Schmelzpunkt 387° (nicht korrigiert) unter Zersetzung.

Überführung der 1,7-Dimethylharnsäureglykoläther in 3,7-Dimethylharnsäureglykolhalbäther.

Die Äther des 1,7-Dimethylharnsäureglykols sind beständiger als die entsprechenden Äther des 3,7-Di-

Digitized by Google

methylharnsäureglykols. Das zeigte sich bei ihrer Gewinnung aus 1,7-Dimethylharnsäure. Bei Einleiten von Chlor in ihr Gemisch mit dem betreffenden Alkohol brauchte nicht gekühlt zu werden. Selbst wenn die Temperatur der Mischung fast den Siedepunkt erreichte, bildete sich nur der Glykoläther, während bei Verwendung von 3,7-Dimethylharnsäure schon bei Zimmertemperatur kein Glykoläther, sondern der 3,7-Dimethylharnsäureglykolhalbäther neben anderen Abbauprodukten entstand. Der Abbau zum Halbäther erfolgte bei den 1,7-Dimethylharnsäureglykoläthern erst unter dem Einflusse wäßriger Salzsäure oder konz. Schwefelsäure. Wie in der Einleitung zu dieser Arbeit schon besprochen wurde, entstehen dabei 3,7-Dimethylharnsäureglykolhalbäther.

3,7-Dimethyl-4-oxy-5-methoxy-4,5-dihydroharnsäure (3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther).

0,1 g 1,7-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther löste sich beim Verreiben in 4 – 5 Tropfen konz. Salzsäure. Nach Verdünnen mit Wasser auf das Doppelte kamen beim Kühlen mit Eis und weiterem Reiben Krystalle, die nach Krystallform, Schmelz- und Mischschmelzpunkt identisch waren mit einem aus 3,7-Dimethylharnsäure erhaltenen Präparate von 3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther. Sintern von 235° ab; Schmelzpunkt 248° (k. Th.) ohne Zersetzung. Die Ausbeute war fast quantitativ.

Statt konz. Salzsäure konnte mit gleichem Erfolge auch konz. Schwefelsäure verwandt werden.

Herr Prof. Dr. Beutell hatte die große Freundlichkeit, im hiesigen mineralogischen Universitätsinstitute einen krystallographisch-optischen Vergleich der vorliegenden Krystalle mit denen von 3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther auszuführen: beide waren vollkommen gleich. Es lagen kleine, farblose, nicht über 1 mm große Kryställchen von rhombischem Habitus vor.

Digitized by Google

Sie waren tafelig nach einer Symmetrieebene, und in der Richtung der einen Symmetrieachse etwas gestreckt. In der Zone dieser Symmetrieachse traten zwei Domen auf, senkrecht dazu ein drittes; außerdem war eine Pyramide zu beobachten. Die Schwingungsrichtungen lagen parallel den beiden Symmetrieachsen der Täfelchen.

Darstellung aus 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure. Die eben angeführten Versuche legten die Vermutung nahe, daß der gleiche Halbäther auch bei Einwirkung von Methylalkohol auf 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure entstehen kann, wenn langsamer gearbeitet wird, so daß die freigewordene Salzsäure wirken kann.

Eine Lösung von 2 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure in 10 ccm Methylalkohol wurde im Vakuumexsiccator völlig eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Methylalkohol verrieben und abgesaugt. Ausbeute 1,4 g. Durch Umkrystallisieren aus Wasser wurde ein Reinprodukt erhalten, das in jeder Beziehung mit dem 3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther gleich war. Sintern von 235° ab; Schmelzp. 248° (k. Th.) ohne Zersetzung.

0,1422 g gaben 0,2048 CO_2 und 0,0665 H_2O.

	Ber. für $C_8H_{12}O_5N_4$	Gef.
C	39,3	39,3
H	5,0	5,2

Derselbe 3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther entstand, als die eben beschriebene Umsetzung in Gegenwart von etwas Pyridin vorgenommen wurde. Es gelang nicht, eine 1,3-Dimethyl-5-methoxy-$\Delta^{4,9}$-isoharnsäure zu fassen. 2 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure wurden in ein Gemisch von 5 ccm Methylalkohol und 1 ccm Pyridin, das mit Eis und Kochsalz gekühlt war, eingetragen; aus der Lösung schied sich trotz häufigen Anreibens nichts aus. Am nächsten Tage wurde die tiefrot gewordene Lösung mit 5 ccm Methylalkohol verdünnt, worauf langsam beim Anreiben der Gefäßwandung Kryställchen kamen. Ausbeute 0,8 g. Der Stoff schmolz

Digitized by Google

bei 248° (k. Th.); ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit 3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther.

Auch bei Verwendung von Äthylalkohol und Pyridin wurde der entsprechende Halbäther erhalten.

Bei diesen Umsetzungen entstand natürlich zunächst der Glykoldialkyläther, schied sich aber unter den Versuchsbedingungen nicht ab und erlitt in gelöstem Zustande die Umwandlung zum Halbäther.

3,7-Dimethyl-4-oxy-5-äthoxy-4,5-dihydroharnsäure (3,7-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäther).

Der genannte Stoff entstand in genau der gleichen Weise, wie eben beschrieben ist, aus 1,7-Dimethylharnsäureglykoldiäthyläther mit konz. Salzsäure oder konz. Schwefelsäure. Die Ausbeuten waren fast quantitativ. Die erhaltenen Präparate sinterten von 215° ab und schmolzen bei 228° (k. Th.) ohne Zersetzung.

Darstellung aus 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure. Eine Lösung von 2 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure in 10 ccm entwässertem Äthylalkohol wurde im Vakuumexsiccator völlig eingedunstet. Der Rückstand wurde mit wenig Alkohol verrieben und abgesaugt. Ausbeute 1,2 g. Nach Krystallisation aus wenig Wasser sinterte das Präparat bei 215° und schmolz ohne Zersetzung bei 228° (k. Th.).

0,1394 g gaben 0,2143 CO_2 und 0,0722 H_2O.

	Ber. für $C_9H_{14}O_5N_4$	Gef.
C	41,8	41,9
H	5,5	5,8

Methylierung eines solchen Präparates mit Methylsulfat und Natronlauge gab *3,7,9-Trimethylharnsäureglykoläthylhalbäther*, der identisch war mit einem aus Theobromin erhaltenen Präparate. Schmelzp. 175° (k. Th.) ohne Zersetzung; ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches. Die Schmelzpunktbestimmungen konnten mit den Proben je mehrfach wiederholt werden. Nähere

Digitized by Google

Angaben enthält die dritte der folgenden Abhandlungen: „Abkömmlinge der 3,7,9-Trimethylharnsäure."

1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure.

In ein Gemisch von 5 g 1,7-Dimethylpseudoharnsäure und 50 ccm wasserfreiem Chloroform wurde Chlor geleitet. Dabei erfolgte unter mäßiger Selbsterwärmung, aber ohne daß Lösung eintrat, Umsetzung, die nach etwa 10 Minuten beendigt war. Das Ende der Chlorierung wurde daran erkannt, daß eine Probe des Ungelösten sich in kochendem Alkohol völlig oder fast völlig löste. Es wurde abgesaugt, mit etwas Chloroform und dann mit entwässertem Äther gewaschen. Ausbeute 5,2 g; ber. 6,3 g. Beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen begann der Stoff sich von etwa 80° ab schwach zu röten, wurde gegen 150° ziegelrot und schmolz bei 222—223° (k. Th.) unter Zersetzung und Dunkelrotfärbung, wie das für Derivate von Pseudoharnsäuren charakteristisch ist.

0,1711 g gaben 0,2109 CO_2 und 0,0628 H_2O.
0,1281 g „ 24,0 ccm Stickgas bei 15° und 753 mm Druck.
0,3818 g „ 0,2187 AgCl.

	Ber. für $C_7H_9O_4N_4Cl$	Gef.
C	33,8	33,6
H	3,6	4,2
N	22,5	21,7
Cl	14,3	14,2

Der Stoff ist bemerkenswert beständig. Der Atmosphäre ausgesetzt verändert er sich nicht; im besonderen zieht er — im Gegensatze zur 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure — keine Feuchtigkeit an, wie überhaupt die Chlorpseudoharnsäuren beständiger als die Chlorisoharnsäuren sind. In zimmerwarmen Lösungsmitteln löst er sich bei kürzerer Einwirkung nicht. Dagegen geht er reichlich in Lösung mit heißem Wasser, Alkohol, Eisessig; weniger mit Essigester und Aceton; in Äther löst er sich nicht. Es gelang nicht, ihn umzukrystallisieren. Blieb eine Probe längere Zeit, etwa über Nacht, mit Wasser stehen, so entstand eine Lösung, aus der kein

Digitized by Google

reiner Stoff zu isolieren war. Dagegen wurden aus einer bei 24stündigem Stehen von 0,5 g 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure mit 15 ccm Äthylalkohol erhaltenen Lösung beim Eindunsten im Vakuumexsiccator 0,3 g 3,7-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäther erhalten; und entsprechend setzten sich 0,5 g mit 20 ccm Methylalkohol, ohne daß Lösung erfolgte, zu 0,5 g 3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther um. Diese Umsetzungen treten schneller ein, wenn die Gemische mit der Maschine geschüttelt werden.

1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure macht aus Kaliumjodidlösung Jod frei und geht dabei in 1,7-Dimethylpseudoharnsäure über; nicht aber, wenn sie vorher mit Wasser umgesetzt ist.

Reduktion. Beweisend für die Formulierung des Stoffes als 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure ist seine Reduktion zu 1,7-Dimethylpseudoharnsäure. 1 g wurde mit 8 ccm einer gesättigten Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es entstanden 0,6 g 1,7-*Dimethylpseudoharnsäure.*

Dagegen bildete sich 1,7-Dimethylharnsäure, als 0,5 g mit 5 ccm konz. wäßriger Jodwasserstoffsäure bei Wasserbadtemperatur reduziert wurden. Sie schied sich aus der mit Phosphoniumjodid entfärbten und mit Wasser verdünnten Lösung ab; Ausbeute 0,3 g. Ersichtlich ist die zuerst gebildete 1,7-Dimethylpseudoharnsäure unter dem Einflusse der warmen Jodwasserstoffsäure unter Ringbildung in 1,7-Dimethylharnsäure übergegangen.

1,7-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure.

Bei Einwirkung von Alkohol auf 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure entsteht, wie eben beschrieben wurde, der Halbäther des 3,7-Dimethylharnsäureglykols. Wurde die Umsetzung durch Bindung des bei der Umsetzung frei werdenden Chlorwasserstoffs gemäßigt, so gelang es, als Zwischenprodukt die 1,7-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure zu fassen.

Digitized by Google

1 g 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure wurde mit einem Gemische von 10 ccm Methylalkohol und 1 ccm Pyridin bei Zimmertemperatur verrieben. Es entstand bald eine klare, schwach rotgelbe Lösung. Wurde nun unter Kühlung mit Eis und Kochsalz weiter gerührt, so schieden sich 0,7 g 1,7-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure ab. Das Rohprodukt wurde mit wenig Methylalkohol und dann reichlich mit Äther gewaschen. Bei *schnellem* Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen begann der Stoff sich zwischen 80 und 90° schwach zu röten und schmolz bei 173—174° (k. Th.) unter Zersetzung und der für Pseudoharnsäurederivate charakteristischen starken Rötung. Wurde aber *langsam* erhitzt, so beobachtete man gegen 170° ein Zusammensintern unter schwacher Gelbfärbung und Wiederfestwerden gegen 180°. Bei weiterem Erhitzen schmolz die Probe jetzt erst bei 230—240° unter geringer Bläschenbildung; über die hierbei erfolgende Umsetzung ist weiter unten gehandelt.

Der Stoff ließ sich aus Methylalkohol umkrystallisieren, wenn auch nicht bequem. Es entstanden dabei mikroskopisch kleine Blättchen von rhombischem Umrisse mit gerundeten Kanten. Die Schmelzerscheinungen wurden dabei nicht geändert. In den meisten Lösungsmitteln, mit Ausnahme von Wasser (vgl. unten) und Eisessig, löst sich der Stoff nur wenig.

0,1410 g gaben 0,2031 CO_2 und 0,0664 H_2O.

0,1074 g „ 21,2 ccm Stickgas bei 15° und 752 mm Druck.

	Ber. für $C_8H_{12}O_5N_4$	Gef.
C	39,3	39,3
H	4,9	5,2
N	23,0	22,8

Zum Studium der bei langsamem Erwärmen erfolgenden Umsetzung wurde eine Probe im Trockenschranke auf 165° erhitzt. Dabei stieg der Schmelzpunkt auf etwa 238°. Nach Krystallisation aus Alkohol lag reiner *3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther* vor: derbe Rhomboeder. Schmelzp. 247—248° (k. Th.); ebenso lag der Mischschmelzpunkt. Die gleiche Umsetzung erfolgte

Digitized by Google

beim Umkrystallisieren von 1 g 1,7-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure aus 10 ccm Wasser. Beim Erkalten krystallisierten aus der Lösung 0,7 g des Isomeren aus.

Schon bei Zimmertemperatur erfolgte die Umlagerung, als 0,5 g 1,7-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure unter Verreiben in wenig konz. Salzsäure gelöst wurden. Nach Verdünnen der Lösung mit einigen Tropfen Wasser und Anreiben krystallisierten 0,3 g 3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther aus. Schmelzp. 248° (k. Th.).

Reduktion von 0,5 g 1,7-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure mit 5 ccm einer gesättigten Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig lieferte bei der oben angeführten Arbeitsweise 0,4 g *1,7-Dimethylpseudoharnsäure*. Daraus ergibt sich die Zugehörigkeit des Stoffes zur Pseudoharnsäurereihe. Wurde dagegen mit 5 ccm konz., wäßriger Jodwasserstoffsäure bei Wasserbadtemperatur reduziert, so entstanden 0,3 g 1,7-Dimethylharnsäure. Die Methoxylverbindung verhält sich bei der Reduktion also genau so wie 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure.

Es gelang nicht, die entsprechende 1,7-Dimethyl-5-äthoxypseudoharnsäure zu gewinnen, weil die Umsetzung zwischen Äthylalkohol und 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure bei Zimmertemperatur zu langsam verläuft, bei erhöhter Temperatur aber — trotz Gegenwart von Pyridin — gleich zu 3,7-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäther führt.

Einwirkung
von Chlor und Alkohol auf 1,7-Dimethylpseudoharnsäure.

Als in ein Gemisch von 1 g 1,7-Dimethylpseudoharnsäure und 10 ccm Methylalkohol unter Kühlen mit Eis und kräftigem, andauerndem Schütteln Chlor geleitet wurde, trat bald Lösung ein. Wurde nun Luft durch die Lösung gesaugt, so begann bald Krystallabscheidung. Nach einer halben Stunde wurde abgesaugt; das Filtrat wurde im Vakuumexsiccator eingedunstet, und der Rückstand mit Methylalkohol verrieben; dann wurde wieder

Digitized by Google

abgesaugt. Insgesamt wurde so 1 g *3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther* in Gestalt der typischen Rhomboederchen erhalten. Schmelzp. 247—248° (k. Th.).

Mit Äthylalkohol wurden in gleicher Weise aus 1 g 0,8 g 3,7-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäther gewonnen.

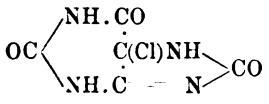
Bei dieser Versuchsanordnung entsteht zunächst 1,7-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäure, die aber — ebenso wie in analogen Fällen — nicht gefaßt werden konnte, sondern sofort Isomerisation erfuhr.

X. Abkömmlinge der 1,3-Dimethylharnsäure;

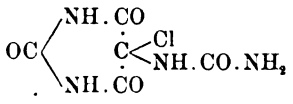
von *Heinrich Biltz* und *Karl Strufe*.

Gleichzeitig mit der in der vorhergehenden Abhandlung niedergelegten Untersuchung über die 1,7-Dimethylharnsäure wurde von uns das Verhalten der 1,3-Dimethylharnsäure bearbeitet. Ein Vergleich beider war von Interesse. Soweit nämlich unsere bisherigen Untersuchungen ergeben haben, setzen sich Harnsäuren mit elementarem Chlor in Gegenwart von Lösungsmitteln, wie Chloroform oder Eisessig, zu Stoffen vom Typus der *5-Chlorisoharnsäure* (I) oder der *5-Chlorpseudoharnsäure* (II) um, und zwar findet ersteres zumeist statt, wenn die

I



II



betreffende Harnsäure in Stellung 7 alkyliert ist. Beispiele sind die 1,3,7-Trimethylharnsäure[1]), die 3,7-Dimethylharnsäure[2]) und die eben beschriebene 1,7-Di-

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 3559 (1910).

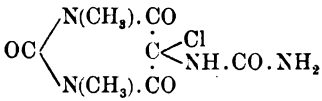
[2]) H. Biltz und P. Damm, diese Annalen **406**, 22 (1914).

Digitized by Google

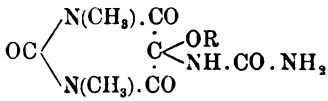
methylharnsäure. Fehlt Alkyl in Stellung 7, so entstehen Abkömmlinge der 5-Chlorpseudoharnsäure (II), wofür die Harnsäure selbst, die 1-Methylharnsäure und die 9-Methylharnsäure als Beispiele zu nennen sind.

Ganz dieser Regel entsprechend verhält sich die 1,3-Dimethylharnsäure. Wurde Chlor in ein Gemisch von 1,3-Dimethylharnsäure und Eisessig geleitet, so schied sich *1,3-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure* (III) aus. Als Derivat einer Pseudoharnsäure wurde sie durch den Verlauf der Reduktion mit einer Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig erkannt, wobei 1,3-Dimethylpseudoharnsäure entstand. Auch bildete sich der gleiche Stoff bei Einwirkung von Chlor auf ein Gemisch von 1,3-Dimethylpseudoharnsäure und Eisessig. Mit Alkoholen setzte er sich zu den *1,3-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren* (IV), mit Wasser zu dem bekannten 1,3-Dimethylharnsäureglykole[1]) um.

III



IV



Bemerkenswert ist, daß die so erhaltene 1,3-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure ohne Krystalleisessig auskrystallisiert, während die bisher beschriebenen Chlorpseudoharnsäuren bei entsprechender Bildung Krystallessigsäure enthalten: so 5-Chlorpseudoharnsäure, 1-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure und 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure. Es folgt daraus, daß der Eisessig für den Aufbau des Stoffes nicht wesentlich ist, was übrigens schon daraus zu schließen war, daß 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure nur $^1/_2$ Mol Krystallessigsäure enthält, und daß 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure sich aus Chloroform ohne diese ausscheidet.

Nach dem Gesagten bestand wenig Aussicht auf Gewinnung einer *1,3-Dimethyl-5-chlor-$\Delta^{4,9}$-isoharnsäure*

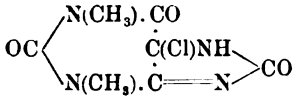
[1]) H. Biltz und K. Strufe, diese Annalen **404**, 131 (1914).

Digitized by Google

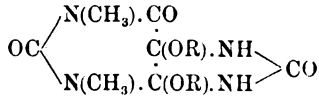
(V). Eine eigenartige Umsetzung führte aber doch zu ihr. Sie entstand nämlich, als Chlor unter sorgfältigem Ausschlusse von Wasser auf eine Lösung von entwässertem Theophyllin in Eisessig zur Einwirkung kam; ein Körnchen Jod diente als Katalysator. So ist der Stoff besonders leicht zugänglich, da Theophyllin käuflich zu haben ist.

1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure entspricht in ihrem Verhalten vollkommen den schon bekannten Chlorisoharnsäuren. Sie ist hygroskopisch. Reduktion mit Jodwasserstoff, am besten unter Verwendung von Eisessig als Lösungsmittel liefert 1,3-Dimethylharnsäure, die sich auf diese Weise recht bequem aus Theophyllin herstellen

V

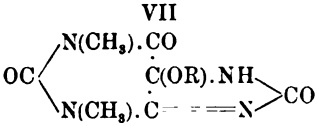


VI

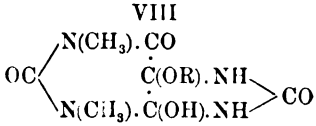


läßt. Mit Wasser gibt sie 1,3-Dimethylharnsäureglykol, mit Methyl- und Äthylalkohol die entsprechenden *1,3-Dimethylharnsäureglykoläther* (VI). Diese verlieren beim Erhitzen unter Unterdruck auf 150—160° 1 Mol Alkohol und liefern die *1,3-Dimethyl-5-alkoxyisoharnsäuren* (VII). Die gleichen Isoharnsäurederivate können anderseits aus 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure und Alkoholen gewonnen werden, wenn zur Bindung des frei werdenden Chlorwasserstoffes Pyridin zugesetzt wird.

VII



VIII



Die 1,3-Dimethylharnsäureglykoläther (VI) entstanden auch aus 1,3-Dimethylharnsäure, Alkohol und Chlor, wenn dabei gut gekühlt wurde. Unterließ man dies oder löste man die Glykoläther in Salzsäure, so bildeten sich die oben erwähnten *1,3-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren* (IV), die sich anderseits auch aus 1,3-Dimethylpseudoharn-

Digitized by Google

säure, Alkohol und Chlor herstellen ließen. Reduktion führte die 1,3-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren in 1,3-Dimethylpseudoharnsäure über.

Wurde zu der eben erwähnten Reduktion von 1,3-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren Natriumamalgam und Wasser genommen, so entstanden neben 1,3-Dimethylpseudoharnsäure — und zwar in größerer Menge als sie — Isomere, die sich als *1,3-Dimethylharnsäureglykolalkylhalbäther* (VIII) herausstellten. Bequemer wurden die gleichen Stoffe durch Lösen von 1,3-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren in starker Natronlauge und Fällen mit Säuren erhalten. Untersucht wurde der Äthyl- und Methylhalbäther. Diese Halbäther zeichneten sich durch einen hohen Grad von Beständigkeit aus. Sie ließen sich im Vakuum unzersetzt sublimieren. Abrauchen mit konz. Salpetersäure auf dem Wasserbade veränderte sie nicht; ebensowenig einstündiges Erhitzen mit einer gesättigten Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig auf 130° im Ölbade. Erst mehrstündiges Erhitzen mit rauchender, wäßriger Jodwasserstoffsäure auf die gleiche Temperatur zerstörte sie langsam, wobei in geringer Menge ein bei 257° (k. Th.) unter Zersetzung schmelzender Stoff entstand, der nicht sicher aufgeklärt werden konnte.

Bemerkenswert ist der Unterschied unserer Halbäther und der früher[1]) beschriebenen isomeren Halbäther des 3,7-Dimethylharnsäureglykols bei der Reduktion mit wäßrigem Jodwasserstoff. Damals wurde der Pyrimidinring aufgespalten und abgebaut, und der Glyoxalring als 1-Methylhydantoin gefaßt. In unserem Falle gelang der gleiche Abbau nicht, weil der Pyrimidinring — im Einklange mit früheren Beobachtungen[2]) — durch Methylierung seiner beiden Stickstoffatome gefestigt ist und einer Aufspaltung erheblichen Widerstand entgegen-

[1]) H. Biltz und P. Damm, diese Annalen **406**, 42 (1914).

[2]) H. Biltz und K. Strufe, diese Annalen **404**, 131, 137, 170 (1914).

Digitized by Google

setzt. Wie die Untersuchung der 3-Methylharnsäure-glykolhalbäther lehrte, übte *ein* Methyl im Pyrimidinringe nicht die gleiche Schutzwirkung aus.

Oxydation mit Chromsäure führte unsere Halbäther in Dimethylparabansäure über. Auch hier gilt das eben Dargelegte.

Beschreibung der Versuche.

1,3-Dimethyl-5-chlor-$\Delta^{4,9}$-isoharnsäure.

Eine Lösung von 5 g entwässertem Theophyllin in 35 ccm Eisessig wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt. Unter Verschluß mit einem Chlorcalciumrohre wurde in die in einem Erlenmeyerkölbchen befindliche Lösung nach Zugabe eines Körnchens Jod unter Schütteln kräftig Chlor geleitet. Nach etwa 10 Minuten begann Chlorwasserstoff zu entweichen, und die Lösung sich etwas zu erwärmen. Bald trübte sie sich, und bei weiterem Einleiten von Chlor und dauerndem Umschwenken schied sich das Umsetzungsprodukt ab, und zwar zunächst an den Wänden. Nach etwa 20 Minuten Versuchsdauer war ein dicker Krystallbrei entstanden. Er wurde scharf abgesaugt; und der Filterinhalt zunächst mit wenig Eisessig und dann reichlich mit trocknem Äther gewaschen. Die Ausbeute betrug 5,6 g, wovon 5,0 g direkt und 0,6 g nach Zugabe von wasserfreiem Äther zu der Mutterlauge auskrystallisierten; berechnet 6,4 g. So hergestellte Präparate waren analysenrein. Schmale Blättchen mit schräger Endigung. Schmelzp. 225° (k. Th.) unter Aufschäumen und Braunfärbung.

0,2046 g gaben 0,2749 CO_2 und 0,0607 H_2O und 0,0318 Cl.

	Ber. für $C_7H_7O_3N_4Cl$	Gef.
C	36,4	36,6
H	3,1	3,3
Cl	15,4	15,5

1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure ist hygroskopisch und zerfließt beim Stehen an der Luft.

Digitized by Google

Überführung in 1,3-Dimethylharnsäure.

Ebenso wie 1,3,7-Trimethyl-5-chlorisoharnsäure zu 1,3,7-Trimethylharnsäure[1]) ließ sich 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure zu 1,3-Dimethylharnsäure reduzieren. 5 g 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure wurden mit 15 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure (Dichte 1,96) auf siedendem Wasserbade bis zur Lösung erhitzt; zur Bindung freiwerdenden Jods wurde ein Körnchen Phosphoniumjodid zugegeben. Beim Verdünnen mit Wasser auf das Doppelte und Abkühlen schieden sich 2,1 g 1,3-Dimethylharnsäure in feinen Nädelchen ab; berechnet 4,6 g. Sie zersetzte sich bei etwa 410° (nicht korr.).

0,1320 g gaben 0,1884 CO_2 und 0,0567 H_2O.

	Ber. für $C_7H_8O_3N_4.H_2O$	Gef.
C	39,2	38,9
H	4,7	4,8

Die Ausbeute stieg wesentlich, wenn unter Ausschluß von Wasser gearbeitet wurde, weil Bildung von 1,3-Dimethylharnsäureglykol dadurch vermieden wird. Wenn es sich um Gewinnung kleiner Mengen 1,3-Dimethylharnsäure handelt, für deren Darstellung die Synthese aus 1,3-Dimethyluramil über 1,3-Dimethylpseudoharnsäure zu umständlich erscheint, ist es sehr zu empfehlen, in der hier beschriebenen Weise käufliches Theophyllin über 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure in 1,3-Dimethylharnsäure zu verwandeln. Es sei erwähnt, daß dieser Weg zurzeit die einzige Möglichkeit darstellt, Theophyllin in die zugehörige Dimethylharnsäure überzuführen.

2 g 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure wurden mit 10 ccm einer gesättigten Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig übergossen. Sofort entstand ein dicker Brei von 1,3-Dimethylharnsäure. Nach Entfärbung mit einem Körnchen Phosphoniumjodid wurde mit Wasser auf das Doppelte verdünnt und abgesaugt. Ausbeute 1,4 g; berechnet 1,7 g.

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 3561 (1910).

Digitized by Google

Zweifellos wird sich statt der teuren Jodwasserstoffsäure auch eine konz. Lösung von Stannochlorid in rauchender Salzsäure zur Reduktion verwenden lassen.[1])

Überführung in 1,3-Dimethylharnsäureglykol.

1 g 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure löste sich beim Verreiben mit 3 ccm Wasser. Bald kamen lange, vierseitige Prismen mit dachförmigem Ende, die sich als 1,3-Dimethylharnsäureglykol erwiesen. Ausbeute 0,6 g; berechnet 1,0 g. Schmelzp. 183° (k. Th.) unter Rötung und Zersetzung; ebenso verhielt sich ein Gemisch mit reinem 1,3-Dimethylharnsäureglykol.

1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure setzt sich also mit Wasser ebenso wie 3,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure zum entsprechenden Dimethylharnsäureglykole um, während 1,3,7-Trimethyl-5-chlorisoharnsäure und 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure bei gleicher Behandlung 1,7-Dimethylkaffolid (Apokaffein) geben. Die Apokaffeinbildung erklärt sich, wie seinerzeit schon vermutungsweise geäußert wurde[2]), in der Weise, daß zunächst auch die entsprechenden Harnsäureglykole entstehen; da diese aber, nämlich 1,3,7-Trimethylharnsäureglykol und 1,7-Dimethylharnsäureglykol, nicht beständig sind, erleiden sie Kaffolidabbau zu Apokaffein. Ein besonderer Grund für die Unbeständigkeit der genannten beiden Harnsäureglykole ist zurzeit nicht zu erkennen.

Im Anschlusse sei über das Verhalten von 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure gegen Kaliumjodidlösung gehandelt. Es gleicht dem der übrigen Chlorisoharnsäuren. Wird es in konz. wäßrige Kaliumjodidlösung eingetragen, so entsteht unter reichlicher Jodabscheidung 1,3-Dimethylharnsäure, die zunächst als Kaliumsalz gelöst bleibt und beim Ansäuern ausfällt.

$$C_7H_7O_3N_4Cl + 2KJ = C_7H_7O_3N_4K + KCl + 2J.$$

---

[1]) H. Biltz und P. Damm, diese Annalen **406**, 35 (1914).

[2]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 3555 unten (1910).

Digitized by Google

Wird aber 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure erst mit Wasser gelöst, so wird aus dann zugesetzter Kaliumjodidlösung kein Jod mehr abgeschieden, da die entstandenen Stoffe, nämlich 1,3-Dimethylharnsäureglykol und Chlorwasserstoff, dazu nicht imstande sind.

Dialkyläther des 1,3-Dimethylharnsäureglykols.

1,3-Dimethylharnsäure-4,5-glykoldimethyläther.

4 g 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure lösten sich in 8 ccm entwässertem Methylalkohol beim Umrühren und sehr vorsichtigem, schwachem Anwärmen. Wurde die Lösung nun sofort mit Eis gekühlt und unter Ankratzen der Wände stark gerührt, so krystallisierte 1,3-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther aus. Ausbeute 3,4 g; berechnet 4,5 g. Es ist nötig, den Krystallbrei bald abzusaugen und mit gekühltem Methylalkohol und dann mit Äther gut auszuwaschen, da der Stoff gegen Chlorwasserstoff wenig beständig ist: er verwandelt sich damit in 1,3-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure; beim Stehen des Reaktionsgemisches über Nacht ging diese Umsetzung quantitativ vor sich.

Der 1,3-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther krystallisiert aus Essigester zu sechsseitigen Blättchen. Schmelzp. etwa 200° (k. Th.) ohne sichtbare Zersetzung: von 180° ab waren Sintererscheinungen wahrzunehmen. Dieser Schmelzpunkt ist für den Stoff nicht charakteristisch. Eine nähere Untersuchung zeigte vielmehr, daß der Glykoläther bei höherer Temperatur 1 Mol Methylalkohol verliert, woraus sich das Sintern erklärt, und daß der beobachtete Schmelzpunkt der der dabei entstehenden 1,3-Dimethyl-5-methoxyisoharnsäure ist. Diese schmilzt ohne Zersetzung bei 207° (k. Th.); Spuren Methylalkohol drücken ihren Schmelzpunkt um einige Grade herab.

Die Analyse des Glykoldimethyläthers ergab:

0,1350 g gaben 0,2057 CO_2 und 0,0711 H_2O.

0,1282 g „ 24,6 ccm Stickgas bei 18° u. 750 mm Druck.

Digitized by Google

	Ber. für $C_9H_{14}O_5N_4$	Gef.
C	41,8	41,6
H	5,5	5,9
N	21,7	21,9

Der Dimethyläther löst sich leicht in Eisessig, Chloroform, Essigester; etwas weniger in Alkohol; noch weniger in Wasser; und nicht in Äther.

Darstellung aus 1,3-Dimethylharnsäure. Der eben beschriebene Dimethyläther entstand auch bei Einwirkung von Chlor auf ein Gemisch von 1,3-Dimethylharnsäure und Methylalkohol. Unter sorgfältiger Kühlung mit Eis wurde in ein Gemisch von 2 g fein gepulverter, entwässerter 1,3-Dimethylharnsäure und 20 ccm Methylalkohol unter stetem Umschwenken Chlor geleitet, bis fast alles gelöst war; das Einleitungsrohr mußte dabei einige Millimeter vom Boden des Kölbchens entfernt endigen. Nun wurde von einigen Teilchen nicht umgesetzter Dimethylharnsäure abgegossen, und durch Anreiben der Gefäßwandung Krystallabscheidung eingeleitet. Nach beendeter Krystallisation wurde sofort abgesaugt und, wie oben beschrieben ist, ausgewaschen. Ausbeute 1,6 g; berechnet 2,6 g. Schmelzp. etwa 200° (k. Th.) ohne sichtbare Zersetzung.

1,3-Dimethylharnsäure-4,5-glykoldiäthyläther.

Der Diäthyläther wurde genau ebenso wie der Dimethyläther bereitet. Aus 3 g 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure und 6 ccm entwässertem Äthylalkohol wurde eine Ausbeute von 2,9 g erhalten; berechnet 3,7 g. Aus wenig Essigester kamen beim Umkrystallisieren langgezogene Blättchen von rhombischem Umrisse. Der Stoff sinterte von etwa 159° ab und schmolz unscharf bei etwa 163—165°. In betreff der Schmelzerscheinungen gilt dasselbe wie über die des Dimethyläthers; auch hier findet Alkoholabspaltung statt, nur setzt der Äthylalkohol den Schmelzpunkt der 1,3-Dimethyl-5-äthoxyisoharnsäure stärker herab, als das in der Methylreihe der Fall war.

Digitized by Google

0,1400 g gaben 0,2352 CO_2 und 0,0810 H_2O.

	Ber. für $C_{11}H_{18}O_5N_4$	Gef.
C	46,1	45,8
H	6,3	6,5

Der Diäthyläther löst sich noch leichter als der Dimethyläther. Er löste sich sehr leicht in Eisessig, Alkohol, Chloroform, Essigester, Wasser; dagegen nicht in Äther.

Darstellung aus 1,3-Dimethylharnsäure. Der gleiche 1,3-Dimethylharnsäureglykoldiäthyläther entstand mit einer Ausbeute von 1,2 g (berechnet 2,9 g), als Chlor in ein gekühltes Gemisch von 2 g entwässerter 1,3-Dimethylharnsäure und Alkohol geleitet wurde. Die Eigenschaften waren die gleichen wie bei dem vorher beschriebenen Präparate.

5-Alkoxylderivate der 1,3-Dimethyl-$\Delta^{4,9}$-isoharnsäure.

Wie schon erwähnt wurde, verlieren die 1,3-Dimethylharnsäureglykoldialkyläther beim Erhitzen leicht 1 Mol Alkohol. Da die Glykoläther des 1,3,7-Trimethylharnsäureglykols[1]) bei analoger Alkoholabspaltung das in Stellung 4 stehende Alkoxyl mit dem benachbarten in Stellung 9 stehenden Wasserstoffatome verlieren, und da auch sonst, z. B. bei der Verseifung zu 5-Alkoxypseudoharnsäuren, sich das in Stellung 4 befindliche Alkoxyl beweglicher als das in Stellung 5 stehende erwiesen hat, sind den neuen Stoffen die Formeln von 1,3-Dimethyl-5-alkoxy-$\Delta^{4,9}$-isoharnsäure zuzuweisen. In der Trimethylreihe konnte die Alkoholabspaltung nicht durch einfaches Erhitzen, sondern nur durch längeres Kochen mit Eisessig ermöglicht werden; im vorliegenden Falle genügte der zuerst genannte Weg, der bei einer älteren Untersuchung über die Äther der 4,5-Diphenylglyoxalonglykole[2]) gefunden war und sich damals bewährt hatte.

---

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 3557 (1910).

[2]) H. Biltz, diese Annalen **368**, 169 (1909).

Digitized by Google

Die gleichen 1,3-Dimethyl-5-alkoxyisoharnsäuren sind das erste Produkt der Einwirkung von 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure auf Alkohole; sie konnten auf diese Weise gefaßt werden, wenn zur Bindung des entstehenden Chlorwasserstoffs etwas Pyridin zugesetzt wird. Anderseits gehen sie mit chlorwasserstoffhaltigem Alkohol in die 1,3-Dimethylharnsäureglykoläther über. Diese Umsetzungen stützen die gewählte Formulierung der 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure und zeigen weitgehende Analogie zum Verhalten der entsprechenden Stoffe in der Trimethylharnsäurereihe.

1,3-Dimethyl-5-methoxy-$\Delta^{4,9}$-isoharnsäure.

Ein Schiffchen mit 1,3-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther wurde in einem mit der Wasserstrahlpumpe auf 15—20 mm evakuierten Rohre mittels eines Trockenschrankes auf etwa 160° erhitzt. Nach 20 Minuten war die Alkoholabspaltung beendigt. Die Ausbeute war quantitativ. Das schwach gelbliche Produkt konnte aus reinem Alkohol umkrystallisiert werden, ohne Veränderung zu erfahren. Es kamen lange, schmale, zugespitzte Blättchen. Schmelzp. 207° (k. Th.) ohne Zersetzung.

0,1482 g gaben 0,2294 CO_2 und 0,0631 H_2O.

	Ber. für $C_8H_{10}O_4N_4$	Gef.
C	42,5	42,2
H	4,5	4,8

Bei einem Versuche wurde die Alkoholabspaltung quantitativ verfolgt: 0,2556 g Glykoldimethyläther verloren 0,0303 g Methylalkohol; berechnet 0,0317 g für 1 Mol.

1,3-Dimethyl-5-methoxyisoharnsäure löste sicht leicht in Eisessig, Essigsäureanhydrid, Wasser, Essigester, Chloroform; etwas weniger in Alkohol: und nicht in Äther.

Überführung in 1,3-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther. 0,5 g 1.3-Dimethyl-5-methoxyisoharnsäure wurden mit 3 ccm eiskaltem Methylalkohol und 3—4 Tropfen

Digitized by Google

Methylalkohols, der mit Chlorwasserstoff gesättigt war, übergossen. Beim Umschwenken entstand eine gelbliche Lösung. Wurde diese weiter gekühlt und die Gefäßwandung angekratzt, so schieden sich 0,45 g 1,3-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther (ber. 0,6 g) in sechsseitigen Blättchen ab. Sintern von 180° ab; Schmelzen gegen 200° ohne sichtbare Zersetzung.

1,3-Dimethyl-5-äthoxy-$\Delta^{4,9}$-isoharnsäure.

Darstellung aus dem Glykoldiäthyläther. Abspaltung von einem Mol Äthylalkohol aus 1,3-Dimethylharnsäureglykoldiäthyläther erfolgte in der eben beschriebenen Weise bei 150° innerhalb einer halben Stunde. Das Produkt ließ sich aus einem Gemische von gleich viel Alkohol und Wasser umkrystallisieren; unregelmäßige, lange Prismen. Schmelzp. 195° (k. Th.) ohne Zersetzung. Die Löslichkeitsverhältnisse glichen jenen der Methylverbindung.

Darstellung aus 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure. 1 g 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure wurde in einem Bechergläschen mit einem Gemische von 2 ccm Äthylalkohol und 1 ccm Pyridin verrieben. Es fand Umsetzung statt, ohne daß Lösung erfolgte. Ihr Verlauf konnte durch Betrachten von Proben unter dem Mikroskope beobachtet werden. Sobald einheitliche, lange, sechsseitige Blättchen zu sehen waren, wurde scharf abgesaugt, mit viel Äther gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 0,8 g, berechnet 1 g. Schmelzp. 195° (k. Th.) ohne Zersetzung.

0,1378 g gaben 0,2264 CO_2 und 0,0670 H_2O.

	Ber. für $C_9H_{12}O_4N_4$	Gef.
C	45,0	44,8
H	5,0	5,4

Mit Äthylalkohol, der etwas Chlorwasserstoff enthielt, ging die Verbindung glatt und mit guter Ausbeute in 1,3-Dimethylharnsäureglykoldiäthyläther über.

Digitized by Google

Reduktion der 1,3-Dimethylharnsäureglykoldialkyläther.

Die beschriebenen Glykoldialkyläther werden durch Natriumamalgam und Wasser zu *1,3-Dimethylharnsäure* reduziert. Komplizierter ist der Verlauf der Reaktion, wenn mit Jodwasserstoff reduziert wird. Wird mäßig starke Jodwasserstoffsäure genommen und nur wenig und kurze Zeit erwärmt, so entsteht *1,3-Dimethylpseudoharnsäure*, und zwar aus primär unter der Säurewirkung des Jodwasserstoffs gebildeter 1,3-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäure. Wird aber mit rauchender Jodwasserstoffsäure reduziert, und das Reaktionsgemisch bei erhöhter Temperatur eingeengt, so ist *1,3-Dimethylharnsäure* das Endprodukt; sie entsteht aus der zunächst gebildeten 1,3-Dimethylpseudoharnsäure.

Reduktion mit Natriumamalgam. Ein Brei aus 1 g 1,3-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther und wenig Wasser wurde unter Schütteln nach und nach mit $2^1/_2$prozentigem Natriumamalgam versetzt, bis alles in Lösung gegangen war. Beim Ansäuern des Filtrates schieden sich 0,45 g 1,3-Dimethylharnsäuremonohydrat (ber. 0,83 g) ab. Feine Nädelchen. Schmelzpunkt gegen 410° (nicht korr.) unter Zersetzung.

Reduktion mit mäßig starker Jodwasserstoffsäure. 1 g 1,3-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther wurde mit 10 ccm Jodwasserstoffsäure der Dichte 1,5 unter Zugabe eines Körnchens Phosphoniumjodid mittelst eines Wasserbades auf etwa 60° erhitzt. Die klare farblose Lösung wurde mit gleich viel Alkohol verdünnt. Beim Kühlen und Ankratzen der Wandung schieden sich 0,5 g 1,3-Dimethylpseudoharnsäure (ber. 0,83 g) in vierseitigen Prismen aus. Sie wurde aus Wasser umkrystallisiert. Schmelzpunkt 210° (k. Th.) unter Rötung und Zersetzung.

Reduktion mit rauchender Jodwasserstoffsäure. 1 g 1,3-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther wurde mit 10 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure der Dichte 1,96 auf siedendem Wasserbade reduziert. Nach Bindung

Digitized by Google

frei gewordenen Jods durch ein Körnchen Phosphoniumjodid wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade abdestilliert, und der Rückstand mit etwas Alkohol gemischt. Jetzt schieden sich 0,5 g 1,3-Dimethylharnsäure in Nädelchen ab; berechnet 0,76 g.

5-Alkoxylderivate der 1,3-Dimethylpseudoharnsäure.

1,3-Dimethylharnsäureglykoldialkyläther werden, wie eben schon erwähnt wurde, durch starke Mineralsäuren partiell verseift: das in Stellung 4 stehende Alkoxyl verliert sein Alkyl und gleichzeitig erfolgt Aufspaltung des Glyoxalonringes, so daß 1,3-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren entstehen. Da diese Umsetzung sehr leicht erfolgt, die Pseudoharnsäurederivate anderseits recht beständige Stoffe sind, so erklärt es sich, daß wir den 1,3-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren im Verlaufe dieser Untersuchung oft begegneten. Sie entstehen regelmäßig, wenn die Bedingungen zur Bildung der entsprechenden Glykoldialkyläther gegeben sind, der Reaktionsverlauf aber nicht genug gemäßigt wird. Ihre Zugehörigkeit zur Reihe der Pseudoharnsäurederivate folgt schon daraus, daß sie unter tiefer Rötung und Zersetzung schmelzen; und ferner aus ihrer Bildung aus 1,3-Dimethylpseudoharnsäure mit Alkohol und Chlor und ihrer Reduktion mit Natriumamalgam oder mit Jodwasserstoff zu 1,3-Dimethylpseudoharnsäure.

Die Zersetzungspunkte der 1,3-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren sind nicht scharf; sie werden durch die Geschwindigkeit der Temperatursteigung merklich beeinflußt. Sie werden ferner durch geringe Verunreinigungen der Präparate herabgesetzt.

1,3-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure.

1. *Aus 1,3-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther.* 2 g 1,3-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther wurden unter Erwärmen in etwa 10 ccm 5prozentiger Salzsäure gelöst. Beim Erkalten der Lösung kamen derbe, glänzende

Digitized by Google

Rhomboeder; aus der eingeengten Mutterlauge krystallisierte der Rest. Ausbeute 1,5 g; berechnet 1,9 g. Beim Umkrystallisieren aus Wasser kamen ebenfalls Rhomboeder. Schmelzpunkt etwa 186° (k. Th.) unter Rötung und Zersetzung.

0,1351 g gaben 0,1940 CO_2 und 0,0613 H_2O.
0,1430 g „ 28,2 ccm Stickgas bei 17° und 759 mm Druck.

	Ber. für $C_8H_{12}O_5N_4$	Gef.
C	39,3	39,2
H	5,0	5,1
N	23,0	22,8

Der Stoff löste sich leicht in Eisessig, Alkohol, Chloroform; etwas schwerer in Essigester und Wasser; in Äther löste er sich nicht.

Statt mit verdünnter Salzsäure zu erwärmen, kann man den Glykoldialkyläther mit wenig konz. Salzsäure bei Zimmertemperatur mischen. Dabei erfolgt spielend leicht Lösung. Bald darauf scheiden sich die Rhomboederchen der 1,3-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure ab; sie können auf Ton abgesaugt und aus Methylalkohol umkrystallisiert werden. Aus 0,5 g Glykoldimethyläther wurden so 0,2 g erhalten; berechnet 0,45 g. Schmelzpunkt 186° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung.

Da bei der Bildung von 1,3-Dimethylharnsäureglykoläthern aus 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure und Alkoholen Chlorwasserstoff frei wird, dieser aber, wie wir eben gesehen haben, die Glykoläther in 1,3-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren überzuführen imstande ist, ist es verständlich, daß bei minder vorsichtigem Arbeiten — namentlich, wenn man das Reaktionsgemisch über Nacht stehen läßt — nur 1,3-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäure erhalten wird.

1 g 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure wurde unter schwachem Erwärmen in 15 ccm Methylalkohol gelöst. Die Lösung blieb über Nacht in verschlossenem Kolben stehen und wurde dann im Vakuumexsiccator eingedunstet. Neben wenig sirupöser Masse kamen die kleinen Rhom-

Digitized by Google

boeder von 1,3-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure. Sie wurden auf Ton abgesaugt und aus Methylalkohol umkrystallisiert. Ausbeute 0,6 g; berechnet 1,0 g. Schmelzpunkt 186° (k. Th.) unter Rötung und Zersetzung.

2. *Aus 1,3-Dimethylharnsäure.* Genau, wie eben geschildert wurde, erklärt sich das Entstehen von 1,3-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure beim Chlorieren eines Gemisches von 1,3-Dimethylharnsäure und Methylalkohol. In 2 g 1,3-Dimethylharnsäuremonohydrat und 20 ccm Methylalkohol wurde mittels eines nicht ganz bis zum Boden des Kölbchens reichenden Einleitungsrohres Chlor unter Umschütteln geleitet; dabei wurde durch Kühlen mit Wasser stärkerem Erwärmen vorgebeugt. Dann wurde die Lösung im Vakuumexsiccator eingedunstet, und der amorphe Rückstand durch Anreiben zur Krystallisation gebracht. Umkrystallisieren aus Wasser lieferte kleine Rhomboeder. Schmelzp. 186° (k. Th.) unter Rötung und Zersetzung. Ausbeute 0,7 g; berechnet 2,3 g.

3. *Aus 1,3-Dimethylpseudoharnsäure.* In ein Gemisch von 1 g 1,3-Dimethylpseudoharnsäure[1]) und etwa 10 ccm Methylalkohol wurde Chlor geleitet, bis alles gelöst war. Beim Einengen im Vakuumexsiccator kamen Krystalle. Der Stoff wurde aus Wasser umkrystallisiert und erwies sich nach Krystallform und Schmelzerscheinungen als 1,3-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure.

Über eine weitere Möglichkeit, 1,3-Dimethylpseudoharnsäure in ihre Methoxylverbindung überzuführen — und zwar mittels ihres Chlorderivates —, ist im späteren Verlaufe dieser Arbeit berichtet.

1,3-Dimethyl-5-äthoxypseudoharnsäure.

Zur Gewinnung des eben genannten Stoffes eignet sich vornehmlich die zuerst beschriebene Methode. Bei den anderen angeführten Methoden, bei denen in Gegen-

[1]) 1,3-Dimethylpseudoharnsäure wurde nach der Vorschrift von W. Techow, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 3088 (1894), hergestellt, wobei seine Angaben völlig bestätigt wurden.

Digitized by Google

wart von Äthylalkohol chloriert wird, werden wesentliche Mengen dieses Alkohols mit Chlor umgesetzt; und die teilweise dickflüssigen Umsetzungsprodukte hindern die Krystallabscheidung der 1,3-Dimethyl-5-äthoxypseudoharnsäure.

1. *Aus 1,3-Dimethylharnsäureglykoldiäthyläther.* Aus einer Lösung von 3 g 1,3-Dimethylharnsäureglykoldiäthyläther in etwa 15 ccm heißer, 5prozentiger Salzsäure kamen beim Abkühlen verfilzte Nädelchen. Nach Umkrystallisieren aus Wasser, wobei die Krystallform sich nicht änderte, schmolz der Stoff bei 180° (k. Th.) unter Rötung und Zersetzung. Ausbeute 2,4 g; berechnet 2,7 g.

0,1343 g gaben 0.2061 CO_2 und 0,0681 H_2O.

	Ber. für $C_9H_{14}O_5N_4$	Gef.
C	41,8	41,9
H	5,5	5,7

Der Stoff löste sich leicht in Alkohol, Eisessig, Chloroform; etwas weniger in Wasser, Essigester; und nicht in Äther.

2. *Aus 1,3-Dimethylharnsäure.* In ein Gemisch von 3 g 1,3-Dimethylharnsäuremonohydrat und etwa 25 ccm Alkohol wurde bis zur Lösung Chlor geleitet. Beim Eindunsten im Vakuumexsiccator blieb eine firnisartige Masse, aus der sich beim Verreiben mit ein paar Tropfen Wasser Kryställchen ausschieden. Das Produkt war mit dem eben beschriebenen Stoffe gleich. Die Ausbeute betrug nur 0,5 g; berechnet 3,6 g.

3. *Aus 1,3-Dimethylpseudoharnsäure.* Aus 2 g 1,3-Dimethylpseudoharnsäure wurden mit Chlor und Alkohol 0,8 g 1,3-Dimethyl-5-äthoxypseudoharnsäure erhalten; berechnet 2,4 g. Nach Krystallisation aus Wasser war das Präparat in jeder Beziehung mit dem eben beschriebenen gleich.

1,3-Dimethyl-5-n-propoxypseudoharnsäure.

1 g 1,3-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure wurde in einem Bechergläschen mit 4 ccm n-Propylalkohol verrieben.

Digitized by Google

Unter schwacher Wärmeabgabe entstand eine Lösung. Beim Kühlen und Anreiben der Gefäßwandung kamen langsam, d. h. etwa nach einer halben Stunde, Krystalle. Der Krystallbrei wurde zunächst auf Ton von anhaftenden, öligen Produkten befreit und dann aus Wasser umkrystallisiert. Lange, schmale, zugespitzte Blättchen. Ausbeute 0,7 g; berechnet 1,2 g. Schmelzp. 177° (k. Th.) unter Rötung und Zersetzung.

0,1379 g gaben 0,2221 CO_2 und 0,0743 H_2O.

	Ber. für $C_{10}H_{16}O_5N_4$	Gef.
C	44,1	43,9
H	5,9	6,0

Auch in diesem Falle ist das erste Produkt der Umsetzung zweifellos der Glykoläther, der aber infolge der langsamen Krystallabscheidung, vielleicht auch infolge geringerer Beständigkeit in das Pseudoharnsäurederivat übergeht.

Reduktion der 1,3-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren.

Wesentlich für die Auffassung der im vorstehenden beschriebenen Stoffe als Derivate der 1,3-Dimethylpseudoharnsäure ist das Resultat ihrer Reduktion. Man erhält dabei 1,3-Dimethylpseudoharnsäure, gleichgültig, ob mit Natriumamalgam oder mit Jodwasserstoff reduziert wird; nur wenn die Operation im letzteren Falle energischer geleitet und zeitlich ausgedehnt wird, schließt sich die 1,3-Dimethylpseudoharnsäure zu 1,3-Dimethylharnsäure zusammen.

1. *Reduktion mit Natriumamalgam.* Ein Brei von 3,5 g 1,3-Dimethyl-5-äthoxypseudoharnsäure und Wasser wurde unter Umschütteln mit Natriumamalgam versetzt, bis alles gelöst war. Beim Ansäuern des Filtrates mit Salzsäure schieden sich zunächst 1,5 g *1,3-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäther* aus, über den im weiteren Verlaufe dieser Arbeit berichtet ist. Beim Eindunsten des Filtrates im Vakuumexsiccator blieb eine Krystallmasse, die durch Verreiben mit wenig Wasser von Natrium-

Digitized by Google

chlorid befreit werden konnte. Ungelöst blieben 0,4 g *1,3-Dimethylpseudoharnsäure*, Schmelzp. 210° (k. Th.) unter Rötung und Zersetzung.

Die geringe Ausbeute wird durch die leichte Umwandlung der 1,3-Dimethyl-5-äthoxypseudoharnsäure mit Natronlauge in ihr Isomeres erklärt.

2. *Reduktion mit Jodwasserstoff.* 0,5 g 1,3-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure wurden mit 5 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure vorsichtig auf dem Wasserbade reduziert. Die mit etwas Phosphoniumjodid entfärbte Lösung ließ nach Zugabe von 15 ccm Alkohol beim Reiben 0,3 g *1,3-Dimethylpseudoharnsäure* (ber. 0,44 g) ausfallen. Krystallisation aus Wasser gab vierseitige Prismen. Schmelzpunkt 210° (k. Th.) unter Rötung und Zersetzung.

1,3-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure.

Einen weiteren Beleg für die Konstitution der von uns als 1,3-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren aufgefaßten Stoffe bot das Studium des entsprechenden Chlorderivates. 1,3-Dimethylpseudoharnsäure geht bei Einwirkung von Chlor in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels in *1,3-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure* über; durch Reduktion kann sie aus dieser wieder erhalten werden. Dasselbe Chlorderivat entsteht auch beim Chlorieren von 1,3-Dimethylharnsäure. Mit Alkoholen setzt sich die 1,3-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure zu den eben beschriebenen 1,3-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren um; mit Wasser liefert sie 1,3-Dimethylharnsäureglykol. Wasser gegenüber verhält sie sich also ebenso wie 9-Methyl-5-chlorpseudoharnsäure, während die 5-Chlorpseudoharnsäure selbst damit in 5-Oxypseudoharnsäure übergeht.

Darstellung aus 1,3-Dimethylpseudoharnsäure. In ein Gemisch von 2 g 1,3-Dimethylpseudoharnsäure und 10 ccm Eisessig wurde Chlor geleitet, bis eine klare Lösung entstanden war. Beim Abkühlen mit Eis und Anreiben der Gefäßwand schied sich 1,3-Dimethyl-5-chlor-

Digitized by Google

pseudoharnsäure ab. Ausbeute 1,0 g; berechnet 2,3 g. Der Stoff wurde durch Vergleich mit dem im folgenden beschriebenen Präparate und durch Überführung in 1,3-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure erkannt.

Darstellung aus 1,3-Dimethylharnsäure. 2 g fein gepulverte 1,3-Dimethylharnsäure lösten sich in 15 ccm Eisessig beim Einleiten von Chlor auf. Nach Verdünnen mit gleichviel wasserfreiem Essigester und Abkühlen mit Eis kamen kleine Rhomboeder. Sie wurden abgesaugt und sorgfältig mit viel entwässertem Äther gewaschen. Ausbeute 1,1 g; berechnet 2,5 g. Schmelzp. 140° (k. Th.) unter Aufschäumen und schwacher Rötung.

0,2299 g gaben 0,2864 CO_2 und 0,0808 H_2O und 0,0333 Cl.
0,1284 g „ 25,4 ccm Stickgas bei 20° und 753 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_9O_4N_4Cl$	Gef.
C	33,8	34,0
H	3,7	3,9
N	22,5	22,4
Cl	14,3	14,5

Überführung in 1,3-Dimethylharnsäureglykol. 1 g 1,3-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure löste sich beim Verreiben in 3 ccm Wasser unter schwacher Wärmeabgabe. Eine Probe dieser Lösung machte aus Kaliumjodidlösung kein Jod frei, woraus folgt, daß eine 1,3-Dimethyl-5-oxypseudoharnsäure nicht entstanden ist. Beim Eindunsten der Lösung im Vakuumexsiccator hinterblieb eine sirupöse Masse, die beim Verreiben mit einigen Tropfen Alkohol und Stehen im offenen Gefäße langsam Krystalle gab. Ausbeute 0,2 g; berechnet 0,9 g. Krystallisation aus Wasser gab die bekannten vierseitigen Prismen mit Doma des 1,3-Dimethylharnsäureglykols vom Schmelzp. 183° (k. Th.) unter Zersetzung und Rötung. Ebenso verhielt sich ein Gemisch mit reinem 1,3-Dimethylharnsäureglykol.

Überführung in 1,3-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure. 1 g 1,3-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure wurde durch kurzes, schwaches Erwärmen in 10 ccm Methylalkohol,

Digitized by Google

dem zur Erleichterung des Auflösens einige Tropfen Eisessig beigemengt waren, gelöst. Beim Abkühlen der Lösung und Anreiben der Gefäßwandung kamen kleine Rhomboeder. Ausbeute 0,6 g; berechnet 1,0 g. Schmelzpunkt 186° (k. Th.) unter Rötung und Zersetzung.

Überführung in 1,3-Dimethyl-5-äthoxypseudoharnsäure. In gleicher Weise wurden unter Verwendung von Äthylalkohol aus 0,5 g 1,3-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure 0,3 g 1,3-Dimethyl-5-äthoxypseudoharnsäure erhalten; berechnet 0,5 g. Sie krystallisierte aus Wasser in verfilzten Nädelchen. Schmelzp. 180° (k. Th.) unter Rötung und Zersetzung.

Reduktion. 1 g 1,3-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure wurde mit 10 ccm einer gesättigten Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig einige Minuten auf siedendem Wasserbade erhitzt. Nach Entfärbung durch ein Kryställchen Phosphoniumjodid wurde die Lösung mit Alkohol auf das Doppelte verdünnt. Bei Anreiben der Gefäßwandung und Kühlen kamen vierseitige Prismen, die sich aus Wasser umkrystallisieren ließen. Ausbeute 0,5 g; berechnet 0,86 g. Schmelzp. 210° (k. Th.) unter Rötung und Zersetzung. Also war 1,3-Dimethylpseudoharnsäure entstanden.

Halbäther des 1,3-Dimethylharnsäureglykols.

Die 1,3-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren lassen sich besonders leicht zu den sehr widerstandsfähigen Glykolhalbäthern isomerisieren. Gerade diese hervorragende Beständigkeit der Stoffe verhinderte die Beibringung eines exakten Beweises für die Halbätherformel, wie das letzthin in der Reihe der Halbäther des 3,7-Dimethylharnsäureglykols geglückt war.[1]) Es ist aber an der Analogie und somit an der Formulierung unserer Stoffe nicht zu zweifeln.

---

[1]) H. Biltz u. P. Damm, diese Annalen **406**, 24, 42 (1914).

Digitized by Google

1,3-Dimethyl-4-oxy-5-äthoxy-4,5-dihydroharnsäure
(1,3-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäther).

6 g 1,3-Dimethyl-5-äthoxypseudoharnsäure wurden in 7 ccm 4n-Natronlauge unter Verreiben gelöst. Das Filtrat wurde mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei sich das Isomerisierungsprodukt ausschied. Durch Eindunsten der Mutterlauge im Vakuumexsiccator ließ sich nur wenig mehr gewinnen. Ausbeute 3,6 g. Umkrystallisieren aus etwa der 12—13fachen Menge heißen Wassers lieferte schöne, vierseitige Prismen mit fast rechteckig angesetzter Endfläche. Schmelzp. 244° (k. Th.) unter Aufblähen, jedoch — zum Unterschiede gegen das Ausgangsmaterial — ohne jede Rötung; nur eine schwache Tönung nach Braun hin war wahrzunehmen. Der Halbäther löste sich leicht in Eisessig, Alkohol; weniger in Wasser; sehr wenig oder gar nicht in Benzol, Essigester, Chloroform, Aceton, Äther. Bei Unterdruck ließ er sich unzersetzt sublimieren.

0,1397 g gaben 0,2154 CO_2 und 0,0721 H_2O.
0,1372 g „ 26,2 ccm Stickgas bei 18° und 751 mm Druck.
0,1407 g „ 0,2156 CO_2 und 0,0721 H_2O.
0,1349 g „ 26,2 ccm Stickgas bei 19° und 750 mm Druck.

	Ber. für $C_9H_{14}O_5N_4$	Gef.	
C	41,8	42,1	41,8
H	5,5	5,8	5,7
N	21,7	21,8	22,0

Herr Prof. Dr. Beutell berichtete freundlichst über das krystallographisch-optische Verhalten: Stengelige, nach einer Fläche tafelige Krystalle von Cyanithabitus, doch sind sie nicht quer, sondern parallel zur Hauptausdehnung gestreift. Winkel der Schwingungsrichtung mit der Längsrichtung 20°. Die Begrenzung an den beiden Enden liegt etwas schräg und weicht etwa 5° vom rechten Winkel ab.

Der gleiche Stoff wurde bei der oben beschriebenen Reduktion von 3,5 g 1,3-Dimethyl-5-äthoxypseudoharnsäure mit Natriumamalgam und Wasser erhalten. Er

Digitized by Google

fiel, wie erwähnt, beim Ansäuern und Anreiben der Gefäßwandung aus. Erhalten wurde 1,5 g. Die zweite der eben angeführten Analysen rührt von einem solchen Präparate her.

Es gelang nicht, 1,3-Dimethyl-5-äthoxypseudoharnsäure durch Kochen ihrer Lösung in Eisessig zum Halbäther zu isomerisieren, wie das bei der 5-Methoxypseudoharnsäure[1]) der Fall war. Eine Lösung von 1 g in 10 ccm Eisessig färbte sich bei $^3/_4$stündigem Kochen tief kirschrot; sie wurde nach Entfärben mittels einiger Tropfen Salzsäure im Vakuumexsiccator eingedunstet, wobei sich einige Zentigramme eines schwer löslichen Stoffes ausschieden, der beim Erhitzen bis 300° nicht schmolz. Sonst war nichts Festes herauszuarbeiten.

Die Beständigkeit des Halbäthers zeigte sich bei Einwirkung von Jodwasserstoffsäure. 2 g 1,3-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäther wurden mit 25 g einer gesättigten Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig im Ölbade eine Stunde am Steigrohre auf 130° erhitzt. Die Lösung wurde mit etwas Phosphoniumjodid entfärbt und bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft. Der sirupöse Rückstand wurde mit 10 ccm kochendem Alkohol gelöst; beim Erkalten krystallisierte 1,5 g Halbäther unverändert wieder aus. Schmelzp. 244° (k. Th) unter Aufblähen.

Wurden aber 3 g 1,3-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäther während dreier Stunden mit 25 g rauchender *wäßriger* Jodwasserstoffsäure (Dichte 1,96) im 130° warmen Ölbade am Steigrohre erhitzt, so erfolgte Abbau. Nach Bindung freien Jods mit etwas Phosphoniumjodid und Einengen bei Unterdruck auf dem Wasserbade wurde mit Wasser aufgenommen, und die Säuren des Phosphors und Jods aus der Lösung mit Bleioxyd und Bleicarbonat gefällt. Nach Befreiung des Filtrats mit Schwefelwasserstoff von Blei wurde stark eingeengt,

[1]) Vgl. die vorhergehende Abhandlung von H. Biltz und M. Heyn über „Abkömmlinge der Harnsäure".

Digitized by Google

Es krystallisierten 0,3 g eines Stoffes aus, der bei 257° (k. Th.) unter Aufblähen schmolz. Lange schmale Blättchen mit unregelmäßig ausgebildeten Enden. Der Analyse zufolge konnte *Hydantoylmethylamid* vorliegen.

0,1407 g gaben 0,1975 CO_2 und 0,0624 H_2O.
0,1093 g „ 25,6 ccm Stickgas bei 20° und 760 mm Druck.

	Ber. für $C_5H_7O_3N_3$	Gef.
C	38,2	38,3
H	4,5	5,0
N	26,8	26,8

1,3-Dimethyl-4-oxy-5-methoxy-4,5-dihydroharnsäure (1,3-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther).

Aus einer Lösung von 6 g 1,3-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure in 7 ccm 4n-Natronlauge schieden sich beim Ansäuern 3,7 g Methylhalbäther aus. Nach Umkrystallisieren aus Wasser lag der Schmelzpunkt bei 241° (k. Th.) unter Aufschäumen und schwacher Bräunung. Sechsseitige Prismen mit dachförmigem Ende.

0,1505 g gaben 0,2029 CO_2 und 0,0743 H_2O.
0,1525 g „ 29,2 ccm Stickgas bei 19° und 744 mm Druck.
0,5634 g verloren in 2 Stunden bei 110° 0,0379 H_2O.

	Ber. für $C_8H_{12}O_5N_4$, H_2O	Gef.
C	36,6	36,8
H	5,4	5,5
N	21,4	21,5
H_2O	6,9	6,7

Lösungsmitteln gegenüber verhielt sich der Stoff fast ebenso wie der Äthylhalbäther.

Oxydation zu Dimethylparabansäure. Ein Gemisch von 0,5 g Methylhalbäther, 0,5 g Kaliumpyrochromat 0,7 g konz. Schwefelsäure und 5 g Wasser wurde eine halbe Stunde gekocht; dann wurde gleich viel Kaliumpyrochromat und Schwefelsäure zugesetzt und eine halbe Stunde lang weiter gekocht. Durch Ausäthern der tiefgrünen Lösung und Umkrystallisieren aus Wasser ließ sich 0,1 g Dimethylparabansäure gewinnen. Schmelzpunkt 154° (k. Th.).

Digitized by Google

Die Durchführung dieser Untersuchung wurde uns wesentlich erleichtert durch Überlassung beträchtlicher Mengen von Theophyllin (Theocin) seitens der Farbenfabriken vormals Fr. Bayer & Comp. in Elberfeld; auch an dieser Stelle sei dafür bestens gedankt.

XI. Abkömmlinge der 1,3,7-Trimethylharnsäure;

von *Heinrich Biltz* und *Myron Heyn.*

1,3,7-Trimethylharnsäure und eine Reihe Abkömmlinge sind schon seit lange bekannt. E. Fischer[1]) entdeckte die Säure selbst bei einer eingehenden Untersuchung des Kaffeins und fand bei Einwirkung von Brom auf ihre Gemische mit Methyl- oder Äthylalkohol die wichtigen *Alkyläther des 1,3,7-Trimethylharnsäureglykols,* die bis vor kurzem die einzigen Vertreter aus der Klasse der Harnsäureglykoläther blieben. Die richtige Formulierung der 1,3,7-Trimethylharnsäure und ihrer Glykoläther fand E. Fischer[2]) im Jahre 1897. In jüngster Zeit[3]) gelang es, aus den 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoläthern 1 Mol Alkohol abzuspalten und *1,3,7-Trimethyl-5-alkoxyisoharnsäuren*, die ersten Vertreter der $\Delta^{4,9}$-Isoharnsäuren, zu gewinnen; gleichzeitig wurde gefunden, daß bei Einwirkung von Chlor aus 1,3,7-Trimethylharnsäure in Gegenwart von Chloroform *1,3,7-Trimethyl-5-chlorisoharnsäure* entsteht, die mit Alkoholen leicht in die eben genannten Alkoxylderivate übergeht.

Das Folgende gibt eine Fortsetzung dieser Untersuchungen. Äußere Umstände verhinderten den Abschluß

[1]) E. Fischer, diese Annalen **215**, 253 (1882).
[2]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 549, 559 (1897).
[3]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 3553 (1910).

Digitized by Google

der Arbeit; immerhin lohnt die Veröffentlichung des Gefundenen.

Zunächst wurde eine neue, sehr bequeme Methode zur Darstellung von 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoldimethyläther ausgearbeitet. Dieser interessante Stoff entsteht beim Einleiten von Chlor in ein Gemisch von Kaffein und Methylalkohol in vortrefflicher Ausbeute; das fast reine Rohprodukt kann durch Umkrystallisieren leicht völlig gereinigt werden. Mit Natriumamalgam und Wasser ließ sich der Dimethyläther zu 1,3,7-Trimethylharnsäure reduzieren.

Besonders interessant war das Resultat der Einwirkung von konz. Salzsäure auf 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoldimethyläther: es entstand *1,3,7-Trimethyl-5-methoxypseudoharnsäure.* Es sei bemerkt, daß diese wichtige Umsetzung gerade bei diesem Beispiele gefunden wurde. Erst später wurde sie auch auf andere Harnsäureglykoläther übertragen; zur vollen Aufklärung trugen dann sehr wesentlich die Verhältnisse in der 1,7- und 3,7-Dimethylharnsäure-Reihe bei. 1,3,7-Trimethyl-5-methoxypseudoharnsäure ließ sich mit Natriumamalgam und Wasser zu 1,3,7-Trimethylpseudoharnsäure reduzieren. Anderseits entstand sie aus dieser durch Einwirkung von Methylalkohol und Chlor.

Beschreibung der Versuche.

1,3,7-Trimethylharnsäureglykoldimethyläther aus Kaffein.

In ein Gemisch von 30 g fein zerriebenem Kaffein und 120 ccm Methylalkohol, das in einem 0,4 Liter fassenden Erlenmeyerkolben mit Eiswasser gekühlt war, wurde unter häufigem Umschütteln Chlor in kräftigem Strome aus einem nicht ganz bis zum Boden reichenden Rohre geleitet. Vorübergehend schied sich salzsaures Kaffein aus, ging dann aber wieder in Lösung. Die Temperatur wurde unterhalb 20° erhalten. Nach 10—15 Minuten kamen derbe Krystalle, die sich schnell zu Boden setzten; und bald darauf wurde die Lösung über der Krystall-

Digitized by Google

masse sattgelb. Nach etwa einer halben Stunde wurde mit dem Einleiten aufgehört, das Gemisch mit Eis und Kochsalz gekühlt und schließlich abgesaugt. So wurden 33,5 g fast reiner 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoldimethyläther gewonnen; d. h. 85 Proz. der berechneten Menge. Nach Krystallisation aus Alkohol war das Präparat völlig rein. Schmelzp. 178° (k. Th.) in Übereinstimmung mit E. Fischers[1]) Angabe; ebenso schmolz ein aus Wasser umkrystallisiertes Präparat.

Der Diäthyläther konnte in entsprechender Weise nicht erhalten werden. Bei Zimmertemperatur war die Einwirkung zu gering; bei erhöhter Temperatur trat wohl Lösung ein; aber aus den beim Eindunsten zurückbleibenden chloralartig riechenden Schmieren war nichts zu isolieren; ebensowenig als zur Verminderung der Schmierebildung Chloroform zugesetzt war.

Reduktion mit Natriumamalgam. Ein Brei aus 5 g 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoldimethyläther und 10 ccm Wasser wurde unter Schütteln nach und nach mit 10 g etwa 3prozentigem Natriumamalgam versetzt. Unter schwacher Erwärmung trat bald Lösung ein, aus der sich manchmal das Natriumsalz der 1,3,7-Trimethylharnsäure ausschied. Beim Ansäuern mit Salzsäure kam 1,3,7-Trimethylharnsäure zu etwa 40 Proz. der berechneten Menge. Sie wurde an der Krystallform, nämlich feinen, langen Nädelchen, und dem Schmelzp. 345° (k. Th.) unter Zersetzung und Bräunung erkannt.

In gleicher Weise ließ sich auch der Diäthyläther zu 1,3,7-Trimethylharnsäure reduzieren. Ein Gemisch von 2 g und 10 ccm Wasser wurde nach und nach mit 5 g Natriumamalgam unter Schütteln versetzt, wobei Lösung eintrat. Nach Ansäuern und 2stündigem Stehen der Mischung in Eis konnten 0,5 g 1,3,7-Trimethylharnsäure abfiltriert werden.

Reduktion mit Jodwasserstoff. Durch Fischer und

[1]) E. Fischer, diese Annalen 215, 275 (1882).

Digitized by Google

Reese[1]) war festgestellt worden, daß sich die 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoläther mittels Jodwasserstoffs, namentlich bei Ausschluß von Wasser, zur 1,3,7-Trimethylharnsäure reduzieren lassen. Nach unseren neueren Erfahrungen muß diese Umsetzung über 1,3,7-Trimethylpseudoharnsäure vor sich gehen. Es wurde versucht, dies Zwischenprodukt zu fassen.

2 g 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoldimethyläther wurden mit 10 g konz. Jodwasserstoffsäure der Dichte 1,5 kurze Zeit auf warmem, aber nicht heißem Wasserbade erhitzt. Nach Entfärben mit etwas Phosphoniumjodid und Verdünnen mit 20 ccm kaltem Wasser schieden sich 0,7 g 1,3,7-Trimethylharnsäure ab.

Bei einem zweiten Versuche wurde 1 g 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoldimethyläther mit 10 g einer gesättigten Eisessig-Jodwasserstofflösung bei Zimmertemperatur übergossen. Sofort schied sich reichlich Jod ab. Die Masse wurde im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure und schwach angefeuchtetem Kaliumhydroxyd eingedunstet. Der zunächst sirupöse Rückstand krystallisierte auf Zusatz von etwas Alkohol zu langen, feinen Nadeln, die mit Alkohol und Äther farblos gewaschen wurden. Ausbeute 0,5 g 1,3,7-Trimethylharnsäure.

Auch durch weitere Milderung der Versuchsbedingungen konnte 1,3,7-Trimethylpseudoharnsäure nicht erhalten werden. Bei 0° wirkte Jodwasserstoffsäure auf den Glykoläther nicht ein; schon bei geringer Temperaturerhöhung entstand aber Trimethylharnsäure. Diese Versuche bestätigen die schon bekannte[2]) große Neigung der 1,3,7-Trimethylpseudoharnsäure, zur 1,3,7-Trimethylharnsäure zusammenzuschließen.

1,3,7-Trimethyl-5-methoxypseudoharnsäure.

5 g 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoldimethyläther lösten sich in 10 ccm bei 0° gesättigter Salzsäure. Bei weiterem

[1]) E. Fischer u. L. Reese, diese Annalen **221**, 337 (1883).
[2]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 567 (1897).

Digitized by Google

Kühlen mit Eis und starkem Rühren begann Krystallabscheidung, die sich bei langsamer Zugabe von 10 ccm Eiswasser stark vermehrte. Schließlich wurde abgesaugt, mit wenig gekühltem Wasser, mit Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 3,5 g, d. h. 75 Proz. der berechneten Menge.

Ließ man das Filtrat längere Zeit stehen, so krystallisierte in wechselnder, meist aber geringer Menge *Apokaffein.* Die Ausbeute stieg wesentlich, wenn gewöhnliche konz. Salzsäure verwandt wurde. Aus einer Lösung von 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoldimethyläther in konz. Salzsäure schied sich beim Stehen über Nacht bis zu 50 Proz. der berechneten Menge Apokaffein aus. Durch Aufarbeiten des Filtrates hätte sich die Ausbeute wohl noch erhöhen lassen. Demnach scheint dieser Weg zur Darstellung von Apokaffein dem bisher benutzten überlegen zu sein; eine Ausarbeitung der günstigsten Versuchsbedingungen steht noch aus.

1,3,7-Trimethyl-5-methoxypseudoharnsäure löst sich leicht in Methylalkohol (Löslichkeit bei Siedehitze etwa 12) und in Wasser (Löslichkeit bei Siedehitze etwa 15). Aus Wasser krystallisierte sie in Gestalt vierseitiger Prismen mit beiderseits aufgesetzten Pyramiden. Schmelzp. 189 bis 191° (k. Th.) unter Aufschäumen und der für Pseudoharnsäurederivate charakteristischen Rötung.

0,1796 g gaben 0,2739 CO_2 und 0,0923 H_2O.
0,1038 g „ 20,4 ccm Stickgas bei 16° und 755 mm Druck.

	Ber. für $C_9H_{14}O_5N_4$	Gef.
C	41,8	41,6
H	5,5	5,8
N	21,7	21,7

Darstellung aus 1,3,7-Trimethylpseudoharnsäure. Der gleiche Stoff von gleicher Krystallform, gleichem Schmelz- und Mischschmelzpunkte entstand, als in ein Gemisch von 2 g 1,3,7-Trimethylpseudoharnsäure und 10 ccm Methylalkohol Chlor geleitet wurde, bis alles gelöst war. Beim Kühlen und Anreiben der Gefäßwand kam 1,0 g 1,3,7-Trimethyl-5-methoxypseudoharnsäure.

Digitized by Google

Überführung in Apokaffein. Oben wurde angeführt, daß 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoldimethyläther mit konz. Salzsäure bei minder vorsichtigem Arbeiten in Apokaffein übergeht: als Zwischenglied tritt dabei jedenfalls 1,3,7-Trimethyl-5-methoxypseudoharnsäure auf. Für diese Auffassung spricht, daß diese Methoxylverbindung mit konz. Schwefelsäure sich in guter Ausbeute zu Apokaffein umsetzt. Schon früher[1]) ist gezeigt worden, daß konz. Schwefelsäure den 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoldiäthyläther in Apokaffein überführt. Alle diese Reaktionen haben ersichtlich einen komplizierten Verlauf, der wahrscheinlich über die Alkoxypseudoverbindung, eine unbeständige Oxypseudoverbindung und das ebenfalls nicht beständige Glykol zum Apokaffein führt.

2 g 1,3,7-Trimethyl-5-methoxypseudoharnsäure wurden in 2 g konz. Schwefelsäure gelöst. Die dicke Lösung wurde unter starker Kühlung vorsichtig mit 10—15 ccm Wasser verdünnt. Langsam schied sich 1 g Krystalle ab, die zunächst bei 144°, nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus wenig Wasser aber bei 154—155° (k. Th.) schmolzen. Ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit reinem Apokaffein.

Versuche zur Herstellung von 1,3,7-Trimethyl-5-äthoxypseudoharnsäure führten nicht zum Ziele. Bei Einwirkung von wäßriger Salzsäure auf 1,3,7-Trimethylharnsäureglykoldiäthyläther wurde in wechselnder Ausbeute nur Apokaffein erhalten.

Reduktion von 1,3,7-Trimethyl-5-methoxypseudoharnsäure. Ein Brei von 2 g 1,3,7-Trimethyl-5-methoxypseudoharnsäure und 10 ccm Wasser wurde unter starkem Schütteln nach und nach mit 5 g Natriumamalgam versetzt. Nun wurde die wäßrige Lösung unter Vermeidung eines Überschusses mit Salzsäure angesäuert und im Vakuumexsiccator eingedunstet. Der dadurch von Chlorwasserstoff befreite Rückstand wurde aus möglichst wenig heißem Wasser umkrystallisiert, wobei 1 g 1,3,7-Tri-

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 292 (1911).

Digitized by Google

methylpseudoharnsäure[1]) erhalten wurde. Schief abgeschnittene Prismen. Schmelzp. 195—199° (k. Th.) unter Aufschäumen und Rötung; etwas oberhalb 200° entfärbte sich die Schmelze. Ebenso verhielt sich ein Gemisch mit reiner 1,3,7-Trimethylpseudoharnsäure, die aus Trimethyluramil synthetisch bereitet war.

Diese Reduktion bildet das Schlußglied für die Überführung von 1,3,7-Trimethylharnsäure in 1,3,7-Trimethylpseudoharnsäure.

Versuch zur Gewinnung von 1,3,7-Trimethyl-5-chlorpseudoharnsäure aus 1,3,7-Trimethylharnsäure.

Wenn man Chlor in Gegenwart von Chloroform unter Ausschluß von Wasser auf 1,3,7-Trimethylharnsäure einwirken läßt, entsteht 1,3,7-Trimethyl-5-chlorisoharnsäure.[2]) Es erschien möglich, daß bei Anwesenheit von etwas Wasser die um ein Mol Wasser reichere 1,3,7-Trimethyl-5-chlorpseudoharnsäure gebildet werden könnte. Um das festzustellen, wurde ein Gemisch von 1,3,7-Trimethylharnsäure, Eisessig und einem Mol Wasser chloriert. Dabei entstand aber ebenfalls die Chlorisoverbindung, deren Ausbeute durch teilweise Umsetzung mit dem Wasser herabgedrückt war.

Bei einer Temperatur unterhalb 15° wurde in ein Gemisch von 5 g 1,3,7-Trimethylharnsäure, 20 ccm Eisessig und 0,5 ccm Wasser Chlor geleitet. Schon nach 5 Minuten war die Umsetzung beendet, ohne daß ersichtlich Lösung eingetreten wäre. Unter dem Mikroskope sah man derbe Krystallnadeln, die von den ursprünglich vorhandenen haarfeinen Nädelchen der Trimethylharnsäure leicht zu unterscheiden waren. Ausbeute 2,5 g 1,3,7-Trimethyl-5-chlorisoharnsäure, d. h. etwa 40 Proz. der berechneten Menge. Schmelzpunkt etwa 158° (k. Th.) unter Zersetzung. Zur Identifizierung wurde das Präparat mit Wasser zu Apokaffein, mit Äthylalkohol zu 1,3,7-Trimethyl-5-äthoxyisoharnsäure umgesetzt.

[1]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 566 (1897).

[2]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 3559 (1910).

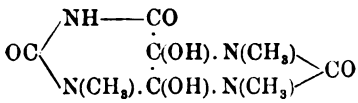
Digitized by Google

XII. Abkömmlinge der 3,7,9-Trimethylharnsäure;

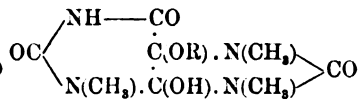
von *Heinrich Biltz* und *Paul Damm.*

3,7-Dimethylharnsäure und Theobromin lassen sich mit Dimethylsulfat und wäßriger Natronlauge leicht methylieren, wobei 1,3,7-Trimethylharnsäure und Kaffein in guter Ausbeute entstehen. Auch das Glykol der 3,7-Dimethylharnsäure und seine Halbäther nehmen unter den gleichen Bedingungen ein Methyl auf. In diesen Fällen tritt aber das neue Methyl in Stellung 9, so daß das *Glykol der 3,7,9-Trimethylharnsäure* (I) und die dazu gehörigen *Halbäther* (II) gebildet werden. Bei gleicher

I

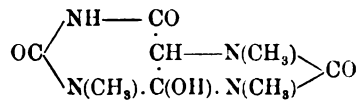


II



Behandlung geht 3,7-Dimethyl-4-oxy-4,5-dihydroharnsäure ganz entsprechend in *3,7,9-Trimethyl-4-oxy-4,5-dihydroharnsäure* (III) über.

III

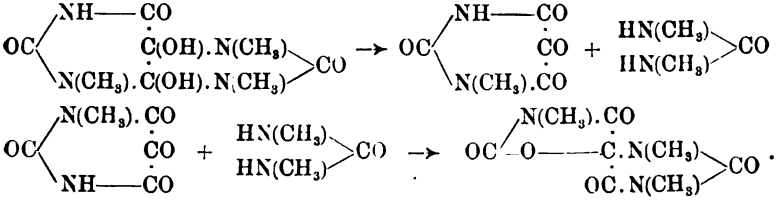


Für unsere Auffassung der neuen Methylierungsprodukte sprechen zunächst die Erfahrungen, die bei allen Versuchen zur Darstellung von 1,3,7-Trimethylharnsäureglykol gemacht worden sind: es gelang auf keine Weise, diesen Stoff zu erhalten. Da statt seiner regelmäßig sein Abbauprodukt 1,7-Dimethylkaffolid (Apokaffein) erhalten wurde[1]), muß geschlossen werden, daß das zugehörige Glykol sehr wenig beständig ist. Da wir nunmehr bei der Methylierung von 3,7-Dimethylharnsäureglykol ein gut beständiges Harnsäureglykol erhielten,

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 1618 (1910).

Digitized by Google

erscheint es ausgeschlossen, daß in ihm ein 1,3,7-Trimethylharnsäureglykol vorliegt; also muß das dritte Methyl in Stellung 9 stehen. Widerlegt wurde die Formel eines 1,3,7-Trimethylharnsäureglykols für unseren Stoff durch die Umsetzung, die er bei längerem Erhitzen mit Eisessig auf Wasserbadtemperatur erlitt: es entstand 1,3,7-Trimethylkaffolid (Allokaffein), dessen Bildung nur durch Spaltung eines 3,7,9-Trimethylharnsäureglykols in Monomethylalloxan und Dimethylharnstoff und Wiederzusammentritt beider erklärbar ist. Folgende Formelgleichungen geben die Umsetzung wieder:



Daß Monomethylalloxan und symm. Dimethylharnstoff Allokaffein bei guter Ausbeute liefern können, ist schon früher gezeigt worden.[1]) Die Spaltung und Wiedervereinigung entspricht völlig der Bildung von Isoapokaffein, die vor einiger Zeit aufgeklärt wurde.[2])

Dieser indirekte Beweis für die Stellung der Methyle im neuen Trimethylharnsäureglykole konnte durch einen direkten Beweis bestätigt werden. Wir erhielten dasselbe 3,7,9-Trimethylharnsäureglykol aus E. Fischers 3,7,9-Trimethylharnsäure[3]) und Wasser bei Einwirkung von Chlor.

Ebenso wie beim 3,7-Dimethylharnsäureglykole tritt bei seinen Halbäthern das neue Methyl in Stellung 9; denn die dabei erhaltenen Halbäther eines Trimethylharnsäureglykols ließen sich zu dem eben beschriebenen 3,7,9-Trimethylharnsäureglykole verseifen.

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 1606 (1910).

[2]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **46**, 3407 (1913); vgl. auch die vorhergehende Arbeit „Abkömmlinge der 1,7-Dimethylharnsäure".

[3]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 2484 (1895).

Digitized by Google

Und in gleicher Weise erfolgt schließlich auch die Methylierung bei der 3,7-Dimethyl-4-oxy-4,5-dihydroharnsäure: das Methylierungsprodukt ließ sich ebenfalls leicht in das 3,7,9-Trimethylharnsäureglykol und seine Halbäther überführen.

Im Einklange mit dieser Auffassung steht, daß die Halbäther unseres Trimethylharnsäureglykols glatt zu Dimethylparabansäure oxydiert werden können, und daß sie sich aus 3,7,9-Trimethylharnsäure, dem betreffenden Alkohol und Chlor leicht darstellen lassen.

Es ist also nicht daran zu zweifeln, daß in allen Produkten der Methylierung wirklich Abkömmlinge der 3,7,9-Trimethylharnsäure vorliegen.

In der Reihe der 3,7-Dimethylharnsäure und ihrer Abkömmlinge liegt, wie gezeigt, ein reiches Material an Methylierungsversuchen vor, so daß ein Vergleich der erhaltenen Resultate von Interesse ist. Diese rein qualitativ-präparativen Versuche lehren, daß der Ersatz von Iminowasserstoff durch Methyl sehr wesentlich durch die an den benachbarten Atomen stehenden Substituenten beeinflußt wird. Es herrschen also ähnliche Verhältnisse, wie sie in einer früheren Untersuchung[1]) über die Acidifizierung der Iminogruppe durch Substituenten zutage traten; nur wirken die Substituenten bei unseren Methylierungen in anderem Grade.

Methylierung mit Methylsulfat in alkalischer Lösung *erfolgt* bei 3,7-Dimethylharnsäureglykol, bei den 3,7-Dimethylharnsäureglykolhalbäthern und bei 3,7-Dimethyl-4-oxy-4,5-dihydroharnsäure: und zwar in Stellung 9, d. h. in einer Iminogruppe, die zwischen einem CO und einem COH steht. Ferner[2]) bei den 1-Methyl-5-alkoxyhydantoylamiden und den 1-Methyl-5-alkoxyhydantoylcarbaminsäureestern, die ein Imin zwischen zwei CO besitzen. Im Gegensatze dazu bleibt die Methylierung des

[1]) H. Biltz, diese Annalen **391**, 231 (1912).

[2]) H. Biltz und P. Damm, diese Annalen **406**, 98 (1914).

Digitized by Google

in Stellung 9 stehenden Iminowasserstoffs bei der 3,7-Dimethylharnsäure selbst aus, die mit Methylsulfat am Stickstoffatome 1 methyliert wird. In ihr ist das in 9 stehende Imin an ein CO und anderseits an ein doppelt gebundenes Kohlenstoffatom gebunden, während dem in Stellung 1 stehenden Imine zwei CO benachbart sind. Bemerkenswert ist, daß sich bei unseren Methylierungen die Nachbarschaft von CO und COH als besonders wirksam erwiesen hat, und zwar als stärker wirksam denn die Nachbarschaft zweier CO; denn 3,7-Dimethylharnsäureglykol und seine Halbäther nehmen Methyl nur in Stellung 9 und nicht in Stellung 1 auf, während bei den früheren Untersuchungen über die Acidifizierung der Iminogruppe ein stärkerer Einfluß bei Nebenstellung zweier CO zutage getreten war, als wenn ein CO und ein COH benachbart stehen. Dazu ist aber zu bemerken, daß bei den uns jetzt beschäftigenden Beispielen die verglichenen Iminogruppen in zwei verschiedenen Ringsystemen stehen, also nicht streng vergleichbar sind; auch die Natur des Ringsystems ist zweifelsohne von großem Einflusse.

Methylierung bleibt aus bei den 3,7-Dimethylharnsäureglykolvolläthern, in denen das in Stellung 9 stehende Imin ein CO und ein COR benachbart hat; auch Silbersalze konnten nicht erhalten werden. Desgleichen erfolgte keine Methylaufnahme bei den Stoffen, bei denen neben der fraglichen Iminogruppe außer einem CO auch ein $C{=}N.CH_3$ seinen Platz hat. So bei den in unserer eben zitierten Arbeit beschriebenen „isomeren Volläthern“ und bei den 1-Methyl-4-methylimino-5-alkoxylhydantoylamiden.

Beschreibung der Versuche.

Methylierung von 3,7-Dimethylharnsäure und von Theobromin.

Eine Lösung von 5 g *3,7-Dimethylharnsäure* in der erforderlichen Menge 2n-Natronlauge wurde mit 10 g

Digitized by Google

Dimethylsulfat — also einem großen Überschusse — 5 bis 10 Minuten tüchtig geschüttelt. Die klare Lösung wurde von unverändertem Dimethylsulfat mittelst Filtrierens durch ein feuchtes Filter befreit und durch Rühren und Anreiben der Gefäßwandung — erforderlichenfalls nach Ansäuern — zur Krystallabscheidung gebracht. Ausbeute 4,5 g 1,3,7-Trimethylharnsäure. Schmelzp. 245° (k. Th.) ohne Zersetzung.

In gleicher Weise wurden aus 5 g *Theobromin* reichlich 4 g Kaffein[1]) erhalten. Schmelzp. 234—235° (k. Th.) ohne Zersetzung.

Bei beiden Methylierungen begann sich das Umsetzungsprodukt bisweilen schon vor Beendigung der Reaktion abzuscheiden.

3,7,9-Trimethylharnsäureglykol

1. *Aus 3,7-Dimethylharnsäureglykol.* Eine Lösung von 5 g 3,7-Dimethylharnsäureglykol in 20 ccm 2n-Natronlauge wurde mit 3 ccm Dimethylsulfat einige Minuten kräftig durchgeschüttelt. Auf einem feuchten Filter wurde überschüssiges Dimethylsulfat zurückgehalten, und das Filtrat mit Eiswasser gekühlt und unter Anreiben der Gefäßwandung tüchtig durchgerührt. Dabei schieden sich 3,2 g kleine, derbe Rhomboederchen ab. Das Filtrat gab nach Ansäuern mit Salzsäure 0,8 g unverändertes 3,7-Dimethylharnsäureglykol. Das neue Trimethylharnsäureglykol ließ sich aus Wasser fast ohne Verlust umkrystallisieren, wobei größere derbe, schön glänzende Rhomboeder erhalten wurden. Es schmolz bei 200 bis 201° (k. Th.) unter Aufschäumen und darauffolgendem Niedergehen zu einer klaren Schmelze.

0,1523 g gaben 0,2189 CO_2 und 0,0694 H_2O.
0,1493 g „ 30,5 ccm Stickgas bei 18° und 750 mm Druck.

[1]) E. Schmidt und H. Preßler zeigten, daß Theobromin mit Jodmethyl und Kaliumhydroxyd zu Kaffein methyliert werden kann. Diese Annalen **217**, 295 (1883).

Digitized by Google

	Ber. für $C_8H_{12}O_5N_4$	Gef.
C	39,3	39,2
H	5,0	5,1
N	23,0	23,3

Es löste sich reichlich in Wasser, Alkohol, Eisessig; kaum in Essigester, Aceton; und nicht in Äther. Eine wäßrige Lösung konnte ohne Veränderung des Stoffes auf dem Wasserbade eingedampft werden: eine Isomerisation zu einem 1,3-Dimethyl-5-oxyhydantoyl-9-methylharnstoff oder ein weiterer Abbau fand nicht statt. Das Trimethylharnsäureglykol ist also auffallend beständig.

2. *Aus 3,7,9-Trimethylharnsäure.* 3,7,9-Trimethylharnsäure wurde genau nach den ausführlichen Angaben E. Fischers[1]) aus dem Bleisalze der 3,7-Dimethylharnsäure mit Jodmethyl hergestellt. Die gemachten Angaben fanden Bestätigung.

In ein Gemisch von 2 g 3,7,9-Trimethylharnsäure und 30 ccm Wasser von 80° wurde Chlor in schnellem Strome und unter dauerndem Umschütteln eingeleitet. Dabei trat langsam Lösung ein. Beim Erkalten und Anreiben der Gefäßwandung kamen die eben beschriebenen Rhomboeder in einer Ausbeute von 1,5 g. Wie der Zersetzungspunkt 197° zeigte, war das Rohprodukt schon ziemlich rein. Umkrystallisieren aus heißem Wasser reinigte es völlig. Schmelzp. 200–201° (k. Th.) unter Aufschäumen und Niedergehen zu einer farblosen klaren Schmelze.

0,1313 g gaben 0,1892 CO_2 und 0,0590 H_2O.
0,1176 g „ 23,7 ccm Stickgas bei 18° und 752 mm Druck.

	Ber. für $C_8H_{12}O_5N_4$	Gef.
C	39,3	39,3
H	5,0	5,0
N	23,0	23,0

Überführung in Allokaffein. Eine Lösung von 2 g 3,7,9-Trimethylharnsäureglykol in 20 ccm heißem Eisessig wurde 6 Stunden in kochendem Wasserbade erhitzt. Dann wurde die Lösung auf siedendem Wasser-

[1]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. 28, 2484 (1895).

Digitized by Google

bade bei Unterdruck eingedampft, und der Rückstand vorsichtig aus heißem Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 0,8 g. Erneutes Umkrystallisieren aus Alkohol gab ein Reinprodukt in Gestalt von Doppelpyramiden, die bei 204—205° (k. Th.) ohne Zersetzung schmolzen. Ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit Allokaffein. Die Löslichkeitsverhältnisse und die Analyse bestätigten, daß Allokaffein gebildet war.

0,1446 g gaben 0.2239 CO_2 und 0,0518 H_2O.

	Ber. für $C_8H_9O_5N_3$	Gef.
C	42,3	42,2
H	4,0	4,0

3,7,9-Trimethyl-4-oxy-5-äthoxy-4,5-dihydroharnsäure

(3,7,9-Trimethylharnsäureglykoläthylhalbäther).

1. *Aus 3,7-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäther.* Eine Lösung von 10 g 3,7-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäther in 40 ccm 2n-Natronlauge wurde mit 5 g Dimethylsulfat heftig geschüttelt. Nach kurzer Zeit erstarrte die Masse zu einem Brei kugeliger Krystallaggregate. Durch Absaugen von dem noch alkalischen Filtrate und Auswaschen mit Wasser, Alkohol, Äther wurden 7—8 g Rohprodukt erhalten, das durch Umkrystallisieren aus etwa 300 ccm siedendem Wasser gereinigt wurde. Lange, glänzende, vierseitige Prismen mit gerader Endigung. Schmelzp. 175° (k. Th.) ohne Zersetzung. Die Schmelzpunktbestimmung konnte mit derselben Probe und mit demselben Resultate mehrfach wiederholt werden. Diese Beständigkeit bei Schmelztemperatur beweist, daß kein Derivat einer Pseudoharnsäure vorliegt.

0,1550 g gaben 0,2508 CO_2 und 0,0846 H_2O.
0,1509 g „ 27,0 ccm Stickgas bei 17° und 758 mm Druck.

	Ber. für $C_{10}H_{16}O_5N_4$	Gef.
C	44,1	44,1
H	5,9	6,2
N	20,6	20,7

Genau das gleiche Präparat wurde erhalten, gleichgültig ob der 3,7-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäther

Digitized by Google

aus 3,7-Dimethylharnsäure oder aus 1,7-Dimethylharnsäure, bzw. aus 1,7-Dimethylpseudoharnsäure hergestellt war. Darin liegt ein neuer Beweis für die Identität aller dieser Präparate des Dimethylharnsäureglykol-halbäthers.

2. *Aus 3,7,9-Trimethylharnsäure.* 2 g 3,7,9-Trimethylharnsäure lösten sich unter geringer Wärmeabgabe auf, als in ihr Gemisch mit 30 ccm entwässertem Äthylalkohol Chlor geleitet wurde. Beim Abkühlen und Umrühren kam eine Krystallabscheidung schöner, langer, glänzender, gerade endigender Prismen. Beim Umkrystallisieren aus siedendem Wasser stieg der Schmelzp. 171° auf 175° (k. Th.) ohne Zersetzung. Ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit dem aus 3,7-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäther erhaltenen Präparate.

0,1439 g gaben 0,2322 CO_2 und 0,0763 H_2O.
0,1257 g „ 22,5 ccm Stickgas bei 16° und 758 mm Druck.

	Ber. für $C_{10}H_{16}O_5N_4$	Gef.
C	44,1	44,0
H	5,9	5,9
N	20,6	20,8

Oxydation zu 1,3-Dimethylparabansäure. Ein Gemisch von 1 g des eben beschriebenen Halbäthers, 1 g Kaliumpyrochromat, 1,5 g konz. Schwefelsäure und 15 ccm Wasser wurden 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nur langsam ging die Oxydation vor sich, so daß anfangs gar keine Farbänderung und erst nach 2—3 Stunden ein Umschlag in schwach Grünstichig zu erkennen war. Die Lösung wurde filtriert und auf ein Viertel eingekocht. Beim Erkalten krystallisierten 0,4 g Dimethylparabansäure (ber. 0,5 g) in den charakteristischen, glänzenden Blättchen aus; sie wurde durch Umkrystallisieren aus Wasser gereinigt. Schmelzp. 154 (k. Th.) ohne Zersetzung. Ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit einem Vergleichspräparate.

Verseifung zu 3,7,9-Trimethylharnsäureglykol. 2 g 3,7,9-Trimethylharnsäureglykolhalbäther, der mit 3—4 Tropfen

Digitized by Google

Wasser befeuchtet war, wurde mit 3—4 ccm konz. Schwefelsäure gemischt. Unter ziemlich starker Erwärmung entstand eine klare Lösung. Wurde diese gekühlt und in etwa 6 ccm kaltes Wasser gegossen, so kam bald Abscheidung von Kryställchen, die sich beim Kühlen und Umrühren vermehrte. Rhomboeder. Ausbeute 1,2 g. Schmelzp. 195° (k. Th.) unter Zersetzung. Um die Verseifung sicher völlig zu Ende zu führen, wurde das Rohprodukt in der beschriebenen Weise noch einmal mit Schwefelsäure behandelt, wobei die Ausbeute auf 0,8 g sank. Krystallisation aus Wasser lieferte ein völlig reines Produkt von 3,7,9-Trimethylharnsäureglykol, das bei 200° (k. Th.) unter Aufschäumen schmolz und dann zu einer farblosen Schmelze niederging. Seine Analyse ergab:

0,1627 g gaben 0,2358 CO_2 und 0,0752 H_2O.
0,1913 g „ 38,2 ccm Stickgas bei 18° und 762 mm Druck.

	Ber. für $C_8H_{12}O_5N_4$	Gef.
C	39,3	39,5
H	5,0	5,2
N	23,0	23,1

Das Präparat war in Krystallform, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt vollkommen gleich mit den oben beschriebenen Präparaten von 3,7,9-Trimethylharnsäureglykol.

Die eben beschriebene Verseifung entspricht völlig der Verseifung des 3,7-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäthers zu 3,7-Dimethylharnsäureglykol.[1]) Sie ist wichtig, weil sie das zweite Beispiel einer solchen Verseifung eines Glykolhalbäthers zum Glykole darstellt und unsere Auffassung der Glykolhalbäther somit erhärtet. Bei minder beständigen Harnsäureglykolen glückt eine solche Verseifung natürlich nicht.

3,7,9-Trimethyl-4-oxy-5-methoxy-4,5-dihydroharnsäure (3,7,9-Trimethylharnsäureglykolmethylhalbäther).

1. *Darstellung aus 3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther.* Eine Lösung von 5 g 3,7-Dimethylharnsäure-

[1]) H. Biltz und P. Damm, diese Annalen **406**, 47—49 (1914).

Digitized by Google

glykolmethylhalbäther in 20 ccm 2n-Natronlauge wurde mit 3 ccm Dimethylsulfat in der beschriebenen Weise methyliert. Ausbeute 3,5 g. Durch Krystallisation aus Wasser wurden nicht sehr gut ausgebildete, schuppige Täfelchen von sechsseitigem Umrisse erhalten. Schmelzpunkt 185° (k. Th.) ohne Zersetzung. Aus der vom Rohprodukte abgesaugten alkalischen Mutterlauge konnte durch Ansäuern mit Salzsäure noch fast 1 g unveränderten 3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäthers zurückerhalten werden, so daß die Ausbeute fast quantitativ ist.

0,1619 g gaben 0,2477 CO_2 und 0,0814 H_2O.
0,1327 g „ 25,2 ccm Stickgas bei 17° und 756 mm Druck.

	Ber. für $C_9H_{14}O_5N_4$	Gef.
C	41,8	41,7
H	5,5	5,6
N	21,7	21,9

In seinen Löslichkeiten ähnelte der Stoff dem Äthylhalbäther.

2. *Darstellung aus 3,7,9-Trimethylharnsäure.* Aus 2 g wurden durch Einwirkung von Chlor und Methylalkohol genau in der oben beschriebenen Weise 1,4 g Methylhalbäther erhalten, der sich mit dem eben beschriebenen Präparate in jeder Hinsicht als gleich erwies.

Mit konz. Schwefelsäure wurde der Methylhalbäther ebenso wie der Äthylhalbäther zu 3,7,9-Trimethylharnsäureglykol verseift.

3,7,9-Trimethyl-4-oxy-4,5-dihydroharnsäure.

In unserer Arbeit über Abkömmlinge der 3,7-Dimethylharnsäure[1]) wurde ein eigenartiges Isomeres der 1,7-Dimethylpseudoharnsäure beschrieben, daß sich durch seine Umsetzungen als 3,7-Dimethyl-4-oxy-4,5-dihydroharnsäure erwies. Bis jetzt stand der Stoff ganz vereinzelt da. Nunmehr gelang es, die entsprechende Verbindung in der 3,7,9-Trimethylreihe zu erhalten; und zwar durch Methylieren der Dimethylverbindung.

[1]) H. Biltz und P. Damm, diese Annalen **406**, 26, 56 (1914).

Digitized by Google

Eine Lösung von 3 g 3,7-Dimethyl-4-oxy-4,5-dihydroharnsäure in 5 ccm 2n-Natronlauge wurde mit 2 ccm Dimethylsulfat etwa 10 Minuten kräftig geschüttelt; dann wurde durch ein feuchtes Filter filtriert, und das Filtrat angesäuert. Es schieden sich 1,5 g kleine Rhomboeder ab. Der Stoff löste sich sehr leicht in Alkohol oder Wasser und konnte aus Wasser umkrystallisiert werden. Schmelzp. 196—197° (k. Th.) ohne Zersetzung und ohne Färbung; einige Grade vorher war leichtes Sintern zu beobachten.

Von einer Analyse mußte aus äußeren Gründen abgesehen werden. Sie erübrigt sich, da die Umsetzungen den Stoff eindeutig charakterisieren.

Ein Gemisch von 0,5 g und 5 ccm Äthylalkohol wurde chloriert, bis alles gelöst war. Dabei erwärmte sich die Mischung. Beim Abkühlen und Anreiben der Gefäßwandung schieden sich 0,5 g des oben beschriebenen *3,7,9-Trimethylharnsäureglykoläthylhalbäthers* in charakteristischer Krystallform aus. Schmelzp. 175° (k. Th.) ohne Zersetzung. Ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches.

Wurde Chlor in eine Lösung von 0,3 g der Oxydihydroharnsäure in 2 ccm Wasser geleitet, so krystallisierte das oben beschriebene *3,7,9-Trimethylharnsäureglykol* aus.

Versuche, chlorhaltige Abkömmlinge der 3,7,9-Trimethylharnsäure zu erhalten.

Es gelang bis jetzt auf keine Weise, eine 3,7,9-Trimethyl-5-chlorpseudoharnsäure oder ein 3,7,9-Trimethylharnsäuredichlorid zu erhalten. Aus den entstehenden Lösungen konnte nur Allokaffein herausgearbeitet werden. Daraus ist zu schließen, daß Chlor wohl an die Doppelbindung in Stellung 4 und 5 tritt, daß das Dichlorid aber zu leicht löslich und zu reaktionsfähig ist, als daß es gefaßt werden konnte. Der zum Allokaffein führende Umsetzungsmechanismus ist in der Einleitung bei Besprechung des 3,7,9-Trimethylharnsäureglykols formuliert.

Digitized by Google

In ein mit Eiswasser gekühltes Gemisch von 5 g 3,7,9-Trimethylharnsäure und 20 ccm Eisessig wurde unter Umschütteln Chlor geleitet, bis — nach 5 bis 10 Minuten — Lösung erfolgt war. Aber weder bei starkem Kühlen noch beim Anreiben kamen Krystalle. Erst nach 10stündigem Stehen der Lösung bei 0° begann eine Abscheidung zu kommen, die nach 24 Stunden abgesaugt wurde. 2,5 g. Schmelzpunkt etwa 200° (k. Th.) ohne Zersetzung. Durch Umkrystallisieren wurden die bekannten Doppelpyramiden von *Allokaffein* erhalten; Schmelzpunkt 204—205° (k. Th.) ohne Zersetzung. Ebenso lag der Mischschmelzpunkt.

Bei einem zweiten Versuche wurden 2 g 3,7,9-Trimethylharnsäure in 15 ccm Chloroform chloriert, wobei unter sehr geringer Wärmeabgabe bald Lösung erfolgte. Aus dieser Lösung ließ sich aber nichts Festes isolieren. Beim Eindunsten im Vakuumexsiccator blieb eine zähe Masse, die auch bei achttägigem Aufbewahren im Exsiccator amorph blieb. Wurde sie in wenig Alkohol gelöst, so schied sich ein Krystallgemisch verschiedener Stoffe aus, von dessen Aufarbeitung abgesehen wurde: anscheinend enthielt es reichlich Allokaffein.

XIII. Abkömmlinge der 1,3,7,9-Tetramethylharnsäure;

von *Heinrich Biltz* und *Karl Strufe*.

Schon bei der Untersuchung der Trimethylharnsäuren war aufgefallen, daß die Zahl der nach unseren Methoden gewinnbaren Abkömmlinge viel geringer ist als bei den niedriger methylierten Harnsäuren und der Harnsäure selbst. Zum Teile hängt das sicher damit zusammen,

Digitized by Google

daß die Löslichkeit der erwarteten Stoffe größer ist als in den minder methylierten Reihen, sie also weniger leicht gefaßt werden; vor allem aber damit, daß sie reaktionsfähiger sind und leicht in einige Abbauprodukte übergehen, die besonders beständig sind und deshalb schon bei früheren Untersuchungen auffielen. Es handelt sich dabei wesentlich um Kaffolide, Spirodihydantoine, um einige Glykoläther, Glykolhalbäther, Alkoxypseudoharnsäuren und nur ganz ausnahmsweise um Chloride. Als Abbauprodukte der *1,3,7-Trimethylharnsäure* sind zu nennen 1,7-Dimethylkaffolid (Apokaffein)[1]) und 1,7,9-Trimethyl-5,5-spirodihydantoin (Hypokaffein).[2]) Ferner ist zu nennen 1,3,7-Trimethylkaffolid (Allokaffein), das, wie in der vorhergehenden Arbeit gezeigt wurde, in komplizierter Umsetzung aus 3,7,9-Trimethylharnsäure erhalten wird. Von Stoffen, die den Harnsäuren näher stehen, wurde in der *3,7,9-Reihe* nur das 3,7,9-Trimethylharnsäureglykol und die entsprechenden Halbäther gewonnen[3]), während in der 1,3,7-Reihe gerade das Harnsäureglykol unbeständig war, dagegen seine Dialkyläther und die 1,3,7-Trimethyl-5-alkoxypseudoharnsäure gefaßt wurden[4]); in derselben Reihe war es schon früher gelungen — als einziges Chlorprodukt dieser Reihe —, die 1,3,7 Trimethyl-5-chlorisoharnsäure[5]) zu erhalten, die sich mit Alkoholen zu den 1,3,7-Trimethyl-5-alkoxyisoharnsäuren umsetzte.

Als Abbauprodukte der *Tetramethylharnsäure* waren schon seit längerer Zeit 1,3,7-Trimethylkaffolid (Allokaffein)[6]) und das 1,3,7,9-Tetramethyl-5,5-spirodihyd-

[1]) E. Fischer, diese Annalen **215**, 253 (1882); H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 1618 (1910).

[2]) E. Fischer, diese Annalen **215**, 277 (1882); H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 282 (1911).

[3]) Vgl. die vorhergehende Arbeit.

[4]) Vgl. die zweitvorhergehende Arbeit.

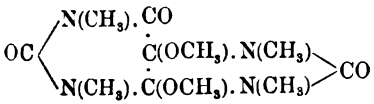
[5]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 3553 (1910).

[6]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 3011 (1897); H. Biltz, ebendort **43**, 1600 (1910).

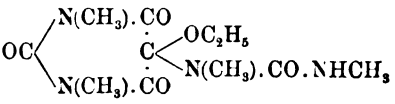
Digitized by Google

antoin (Oxytetramethylharnsäure)[1]) bekannt. Im folgenden ist gezeigt, daß von näherstehenden Abkömmlingen auch der Glykoldimethyläther (I) und die Tetramethyl-5-äthoxypseudoharnsäure (II) zu gewinnen ist.

I



II



Chloride wurden in der Tetramethylharnsäurereihe nicht erhalten.

Beschreibung der Versuche.

1,3,7,9-Tetramethylharnsäure.

Tetramethylharnsäure kann aus Harnsäure oder aus den minder methylierten Harnsäuren durch erschöpfende Methylierung erhalten werden[2]), doch fehlt es in der Literatur zurzeit, soweit wir haben finden können, noch an einer ausgearbeiteten Vorschrift dazu. Auch sind die Hilfsmittel zum Arbeiten mit Chlormethyl nicht überall zur Verfügung; und Jodmethyl steht hoch im Preise. Deshalb arbeiteten wir eine von Wislicenus und Körber[3]) gefundene, bisher wohl nur in kleinem Maßstabe verwandte Umsetzung aus, nach der Kaffein über 8-Chlorkaffein in 8-Methoxykaffein übergeführt, und dieses durch Erhitzen zu Tetramethylharnsäure isomerisiert wird. Wie wir fanden, kann Tetramethylharnsäure so in bester Ausbeute auch in größerer Menge bequem aus Kaffein hergestellt werden. Auch 1,3,7-Trimethyl-9-äthylharnsäure kann, wie Frl. M. Bergius feststellte, in entsprechender Weise, allerdings in weniger guter Ausbeute erhalten werden; darüber soll später berichtet werden.

---

[1]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 3012 (1897); H. Biltz, ebendort **44**, 282 (1911).

[2]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 467 (1899).

[3]) W. Wislicenus und H. Körber, Ber. d. d. chem. Ges. **35**, 1991 (1902).

Digitized by Google

Nach Vorschriften E. Fischers gewannen wir aus 80 g Kaffein 88 g Chlorkaffein[1]) und daraus 73 g 8-Methoxykaffein.[2]) Dies wurde in Portionen zu je 15 g in weiten Probiergläsern im Paraffinbade erhitzt; Einschmelzröhren zu verwenden, wie es Wislicenus und Körber getan hatten, war nicht nötig. Von 170° ab sah man Sintern und bei weiterer Temperatursteigerung Zusammenschmelzen zu einer fast klaren Schmelze. Wurde die Temperatur bei 200° erhalten, so trübte sich die Schmelze unter Abscheidung von Tetramethylharnsäure, verdickte sich langsam mehr und mehr und erstarrte in 40—50 Minuten völlig. Nach dem Erkalten wurde die Masse mit einem Stichel aus dem Glase gelöst und aus kochendem Wasser umkrystallisiert. Die Ausbeute bei dieser Isomerisierung war quantitativ; aus 73 g Methoxykaffein wurden 70 g Tetramethylharnsäure erhalten. Schmelzp. 228° (k. Th.) im Einklange mit E. Fischers Angabe.[3])

1,3,7,9-Tetramethylharnsäure-4,5-glykoldimethyläther.

In ein Gemisch von 5 g fein gepulverter Tetramethylharnsäure und 40 ccm Methylalkohol wurde unter stetem Umschwenken bei Zimmertemperatur Chlor geleitet, bis alles gelöst war. Beim Kühlen mit Eiswasser und Anreiben der Gefäßwandung kamen derbe, vierseitige Prismen, die teils zugespitzt, teils gerade abgeschnitten waren. Ausbeute 5 g; ber. 6,4 g. Nach Krystallisation aus Wasser schmolz das Präparat bei 133° (k. Th.) ohne Zersetzung zu einer klaren Schmelze.

0,1472 g gaben 0,2489 CO_2 und 0,0857 H_2O.
0,1296 g „ 22,0 ccm Stickgas bei 15° u. 754 mm Druck.

	Ber. für $C_{11}H_{18}O_5N_4$	Gef.
C	46,1	46,1
H	6,3	6,5
N	19,6	19,7

[1]) E. Fischer u. L. Reese, diese Annalen **221**, 336 (1883).
[2]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 1785 Anm. 1 (1884).
[3]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 569, 3009 (1897).

Digitized by Google

Der Stoff löste sich leicht in Eisessig, Chloroform, Essigester; weniger in Wasser, Alkohol.

Reduktion mit Jodwasserstoff. Wurde der Glykoldimethyläther mit *wäßriger* Jodwasserstoffsäure reduziert, so entstand in sehr geringer Ausbeute Tetramethylharnsäure. 2 g Tetramethylharnsäureglykoldimethyläther wurden mit 10 ccm Jodwasserstoffsäure der Dichte 1,5 auf dem Wasserbade bei etwa 70° reduziert. Die mit wenig Phosphoniumjodid entfärbte Lösung wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft; der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, die Lösung mit Bleioxyd und Bleicarbonat ausgefällt, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff von Blei befreit, und das Filtrat wieder bei Unterdruck eingedampft. Der ölige Rückstand wurde mit 10 ccm Wasser aufgenommen, und die Lösung im Exsiccator auskrystallisieren gelassen. So wurden 0,05 g Tetramethylharnsäure in feinen Nädelchen erhalten. Nebenher kam ein wenig eines anderen Stoffes in sechsseitigen Täfelchen, von dessen Aufklärung abgesehen wurde.

Wurden dagegen 2 g Tetramethylharnsäureglykoldimethyläther mit 15 ccm einer gesättigten Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig auf siedendem Wasserbade reduziert, freiwerdendes Jod durch ein Körnchen Phosphoniumjodid gebunden, und die Lösung bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft, so fielen beim Versetzen des dickölige Rückstandes mit 15 ccm Alkohol 1,2 g Tetramethylharnsäure in sich verfilzenden Nadeln aus; ber. 1,56 g. Schmelzp. 228° (k. Th.).

Überführung in Allokaffein. Es gelang auf keine Weise, den Dimethylvoll̈äther in den Halbäther oder in Tetramethyl-5-methoxypseudoharnsäure überzuführen. Regelmäßig wurde Allokaffein erhalten. Diese Umsetzung findet ihre Erklärung darin, daß der Glykoläther zunächst zu Tetramethylharnsäureglykol verseift wird, und dieses — als höchst unbeständiger Stoff[1]) — sofort zum entsprechenden Kaffolide abgebaut wird.

[1]) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. 43, 1602 (1910).

Digitized by Google

1 g Tetramethylharnsäureglykoldimethyläther wurde in 10 ccm heißer verdünnter Salzsäure gelöst, und die Lösung noch kurze Zeit gekocht. Beim Abkühlen krystallisierten 0,7 g Allokaffein (ber. 0,8 g) in kleinen derben Doppelpyramiden. Schmelzp. 204—205° (k. Th.) ohne Zersetzung; ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit reinem Allokaffein.

0,1434 g gaben 0,2235 CO_2 und 0,0543 H_2O.
0,1379 g „ 22,2 ccm Stickgas bei 19° u. 764 mm Druck.

	Ber. für $C_8H_9O_5N_3$	Gef.
C	42,3	42,5
H	4,0	4,2
N	18,5	18,6

Allokaffein entstand ferner beim Verreiben von Tetramethylharnsäureglykoldimethyläther mit wenig, bei 0° gesättigter Salzsäure oder beim Stehenlassen mit einer alkoholischen Chlorwasserstofflösung. Entsprechend E. Fischers Angabe[1]) ging Tetramethylharnsäure bei Einwirkung von Chlor auf ihr Gemisch mit der zehnfachen Menge Wasser mit bester Ausbeute in Allokaffein über.

1,3,7,9-Tetramethyl-5-äthoxypseudoharnsäure.

Es gelang uns trotz zahlreicher Bemühungen vor der Hand noch nicht, den Diäthyläther des Tetramethylharnsäureglykols zu gewinnen; so nicht, als Chlor bei Zimmertemperatur auf ein Gemisch von Tetramethylharnsäure und Äthylalkohol zur Einwirkung kam: hierbei entstand Allokaffein; auch nicht, als bei 0° oder unter Kühlung mit Eis und Kochsalz chloriert wurde: hierbei entstand Tetramethyl-5-äthoxypseudoharnsäure.

In ein inniges Gemisch von 3 g fein gepulverter Tetramethylharnsäure und 30 ccm entwässertem Äthylalkohol wurde unter Kühlung durch Eiswasser und unter starkem Umschwenken Chlor geleitet. In 3—4 Minuten war fast alle Tetramethylharnsäure umgesetzt. Der dünne Brei konnte von einigen Teilchen unveränderter

[1]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 3011 (1897).

Digitized by Google

Tetramethylharnsäure abgegossen werden. Durch Absaugen wurden 1,9 g des neuen Stoffes erhalten; ber. 3,8 g. Aus der Mutterlauge ließen sich 0,7 g Allokaffein herausarbeiten. Beim Umkrystallisieren des Rohprodukts aus einem Gemische von gleichviel Chloroform und Alkohol kamen lange, schmale Blättchen, die rechteckig endigten und bei 215° (k. Th.) unter Aufblähen und Rötung schmolzen.

0,1358 g gaben 0,2298 CO_2 und 0,0777 H_2O.
0,1385 g „ 23,8 ccm Stickgas bei 15° u. 742 mm Druck.

	Ber. für $C_{11}H_{18}O_5N_4$	Gef.
C	46,1	46,2
H	6,3	6,4
N	19,6	19,6

Der Stoff löste sich leicht in Chloroform, Eisessig; weniger in Alkohol, Essigester, Aceton, Wasser. Beim Kochen mit verdünnter Salzsäure ging er in Allokaffein über.

Der Analyse nach könnte Tetramethyl-5-äthoxypseudoharnsäure oder Tetramethylharnsäureglykoläthylhalbäther vorliegen. Die Tatsache, daß der Stoff unter Zersetzung und Rötung schmilzt, spricht für ersteres, zumal er reich an Methyl ist. Bewiesen wurde diese Auffassung durch das Ergebnis der Reduktion; dabei hätte Dimethylhydantoin entstehen müssen, falls ein Glykolhalbäther vorliegt. Das war nicht der Fall: es wurde — je nach den Versuchsbedingungen — Tetramethylharnsäure oder Allokaffein erhalten.

Reduktion. 5 g Tetramethyl-5-äthoxypseudoharnsäure wurden mit 25 g konz. wäßriger Jodwasserstoffsäure auf siedendem Wasserbade reduziert. Die mit etwas Phosphoniumjodid entfärbte Lösung wurde bei Unterdruck eingedampft. Der zurückbleibende Sirup wurde mit 20 ccm Wasser aufgenommen, und die Lösung mit Bleioxyd und Bleicarbonat von Säuren des Phosphors und Jods befreit; nach Entfernung der geringen Menge Blei, die in Lösung gegangen war, mittels Schwefelwasser-

Digitized by Google

stoffs krystallisierten beim Einengen im Vakuumexsiccator 1,5 g *Tetramethylharnsäure* vom Schmelzp. 228° (k. Th.); ebenso schmolz ein Gemisch mit einem Vergleichspräparate. Es berechnet sich eine Ausbeute von 3,9 g. Das Filtrat wurde zur Trockne gedampft, und der Rückstand zur völligen Entfernung von Wasser mehrfach mit entwässertem Alkohol abgedampft. Jetzt wurde mit wasserfreiem Äther ausgezogen. Da dabei nichts in Lösung ging, ist sicher kein Dimethylhydantoin entstanden. Es sei bemerkt, daß die Reduktion schnell vor sich ging, während die Reduktion von Glykolhalbäthern zu Hydantoinen regelmäßig nur langsam erfolgt. Der Übergang in Tetramethylharnsäure verläuft offenbar in der Weise, daß zunächst Tetramethylpseudoharnsäure entsteht, die dann sofort zu Tetramethylharnsäure zusammenschließt. Tetramethylpseudoharnsäure ist ersichtlich wenig beständig; trotz vieler Bemühungen konnte sie bisher nicht gefaßt werden.

Ebenso war das Resultat der Reduktion, als eine Jodwasserstoffsäure der Dichte 1,5 genommen wurde. Dagegen entstand *Allokaffein*, als mit einer Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig reduziert wurde. 1,8 g Tetramethyl-5-äthoxypseudoharnsäure wurden mit 20 g einer gesättigten Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig unter Kühlung mit Wasser reduziert. Dann wurde die Lösung im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure und angefeuchtetem Kaliumhydroxyd eingedunstet. Der Sirup wurde mit 5 ccm Wasser verrieben und nach vollendeter Krystallisation abgesaugt. Zur Entfernung von Jod wurde mit Alkohol und Äther gewaschen. Es blieben 0,8 g Allokaffein, das nach Umkrystallisieren aus Wasser ebenso wie ein Gemisch mit einem Vergleichspräparate bei 200—201° (k. Th.) schmolz.

Reduktion mit Natriumamalgam führte zu Schmieren, aus denen nichts Festes herauszuarbeiten war.

Digitized by Google

In der Folgezeit stellte sich heraus, daß andere Tetraalkylharnsäuren mit Äthylalkohol und Chlor die entsprechenden Glykoldiäthyläther geben, in keinem Falle aber ein Derivat der betreffenden Tetraalkylpseudoharnsäure. Eine Bestätigung der eben beschriebenen Versuche erschien deshalb wünschenswert. Herr M. Heyn war so freundlich, das zu übernehmen; auch die eben beschriebenen Reduktionen rühren zum Teile von ihm her. Um möglichst das erste Produkt der Umsetzung zu fassen, hielt er die Temperatur bei der Chlorierung des Gemisches von Tetramethylharnsäure und Äthylalkohol auf -15^0 und setzte zur Bindung von Chlorwasserstoff etwas Pyridin zu. Aber auch so wurde Tetramethyl-5-äthoxypseudoharnsäure erhalten, und zwar in derselben Ausbeute und von denselben Eigenschaften, die Herr Dr. Strufe festgestellt hatte.

0,0967 g gaben 0,1647 CO_2 und 0,0563 H_2O.
0,1027 g „ 17,5 ccm Stickgas bei 15° u. 748 mm Druck.

	Ber. für $C_{11}H_{18}O_5N_4$	Gef.
C	46,1	46,4
H	6,3	6,5
N	19,6	19,6

1,3,7,9-Tetramethyl-5,5-spirodihydantoin aus Tetramethylharnsäure.

E. Fischer[1]) erhielt den eben genannten Stoff, den er „Oxytetramethylharnsäure“ nannte, in geringer Ausbeute, als er Chlor in ein Gemisch von Tetramethylharnsäure und reinem Chloroform leitete, die Lösung auf dem Wasserbade eindampfte und den Rückstand aus Alkohol krystallisierte. Wir fanden, daß die gleiche Umsetzung glatt erfolgt, wenn Eisessig statt Chloroform genommen wird.

2 g Tetramethylharnsäure lösten sich in 10 ccm Eisessig bei Zimmertemperatur bald auf, als Chlor eingeleitet wurde. Die Lösung wurde in einer flachen

[1]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 3012 (1897).

Digitized by Google

Schale im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure und schwach angefeuchtetem Kaliumhydroxyd eingedunstet, wobei 1,8 g Tetramethylspirodihydantoin auskrystallisierten; ber. 2,1 g. Nach Krystallisation aus Alkohol schmolz der Stoff bei 228—229° (k. Th.). Ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit einem reinen Präparate. Dieses dürfte das beste Verfahren zur Darstellung sein.

Über die Isomerie der Formylphenylessigester;

von *Wilhelm Wislicenus.*

[Vierte Abhandlung.][1])

Über den Formylphenylessigsäuremethylester;

in Gemeinschaft mit

Kurt Börner, Paul Kurtz und *Ernst A. Bilhuber.*

[Mitteilung aus dem chemischen Laboratorium der Universität Tübingen.]

(Eingelaufen am 31. März 1916.)

Den *Formyl-* oder *Oxymethylen-phenylessigsäuremethylester* haben zuerst Bishop, Claisen und Sinclair[2]) nach dem von mir für den Äthylester[3]) angegebenen Verfahren dargestellt. Sie beschreiben ihn als farbloses, dickflüssiges Öl vom Siedep. 135—136° bei 14 mm Druck, das mit Eisenchlorid eine dunkelrotviolette Färbung, mit Essigsäureanhydrid ein öliges Acetat liefert. Eine eingehendere Untersuchung hat später auf meine Ver-

[1]) Dritte Abhandlung, diese Annalen **389**, 265 (1912).

[2]) Diese Annalen **281**, 398 (1894).

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 2930 (1887).

Digitized by Google

anlassung K. Börner[1]) im Würzburger Laboratorium durchgeführt. Sie ist inzwischen im Tübinger Laboratorium durch meinen Assisten P. Kurtz und neuerdings durch E. Bilhuber fortgeführt und ergänzt worden. Das Hauptinteresse an dem *Methylester* nehmen seine Isomerieverhältnisse und der Vergleich mit den analogen Erscheinungen beim *Äthyl*ester in Anspruch. Man wird erwarten, daß sie bei beiden Estern übereinstimmen, da es ja an sich keinen bedeutenden Einfluß auf die Konstitutionsverhältnisse des Säurerestes haben kann, wenn die Veresterung durch den Methyl- an Stelle des Äthylalkohols erfolgt ist. Es wiederholen sich in der Tat beim *Methylester* die wesentlichen Züge, die den Isomeriefall beim Äthylester kennzeichnen, in einer Weise, daß man den isomeren Formen in beiden Fällen analoge Konstitution zuerkennen muß. Immerhin sind auch einige auffallende Unterschiede vorhanden. Vor allem fehlen die „Mischformen" des Äthylesters. Der Fall wird dadurch einfacher und durchsichtiger. Der Grund für diese der Untersuchung günstige Verschiedenheit liegt vermutlich darin, daß beim Methylester *beide Formen krystallisieren* (im Gegensatz zu der oben angeführten Angabe von Bishop, Claisen und Sinclair).

Die **α-Form** bildet sich beim Ansäuern der Kupferverbindung; sie fällt ferner aus der wäßrigen Lösung der Natrium- oder Kaliumverbindung bei *allmählichem* Säurezusatz aus. Man erhält sie immer, wenn Lösungen des freien Esters nach einigem Stehen abgedunstet werden, so z. B. auch, wenn die β-Form in Benzol aufgelöst war. Aus dieser entsteht sie ferner beim Erhitzen über den Schmelzpunkt. Bei der Destillation unter vermindertem Druck ist sie das *einzige Produkt.* Sie krystallisiert in farblosen Blättchen oder Tafeln von rhombischem Umriß, am besten aus Petroläther. Ihr Schmelzpunkt (40—41°) liegt tiefer als der der β-Form. Im

[1]) Dissertation, Würzburg 1899. Ein kurzes Referat ist seinerzeit im Zentralbl. 1900, I, 122 erschienen.

Digitized by Google

Vakuum ist sie schon bei gewöhnlicher Temperatur etwas flüchtig. In Benzol, Chloroform, Äther löst sie sich außerordentlich leicht. Auch in Petroläther ist sie leicht löslich, krystallisiert aber aus gesättigten Lösungen beim Abkühlen wieder aus. Während sie in diesen Medien viel leichter löslich ist als die β-Form, ist das Verhältnis umgekehrt bei Methylalkohol und Wasser. In ersterem ist sie nur noch „ziemlich leicht", in Wasser so gut wie nicht löslich.

Die alkoholischen Lösungen werden auf Zusatz einer kleinen Menge von Eisenchloridlösung tiefblauviolett[1]); mit Kupferacetatlösung fällt sofort das grüne krystallisierende Kupfersalz aus. Phenylisocyanat wirkt unter schwacher Selbsterwärmung und anfänglicher Verflüssigung auf die α-Form ein. Nach mehrtägigem Stehen ist der Ester vollständig in das Additionsprodukt (Nadeln vom Schmelzp. 133—134°) verwandelt. Beim Schütteln mit einer Lösung von fuchsinschwefliger Säure bleiben die Kryställchen der α-Form zunächst unverändert. Erst nach mehreren Minuten beginnen sie sich langsam blau zu färben. Im Verhalten zu Eisenchlorid, Kupferacetat, Phenylisocyanat und fuchsinschwefliger Säure besteht ein beträchtlicher Unterschied von der β-Form. Den drei erstgenannten Reagenzien gegenüber ist die α-Form viel reaktionsfähiger als die β-Form, mit dem vierten reagiert dagegen die β-Form viel rascher.

Kein Unterschied zwischen beiden Formen besteht im Verhalten zu verdünntem Alkali; beide werden anscheinend gleich schnell gelöst. Ebenso addieren beide Formen in alkoholischer Lösung gleich leicht und vollständig Brom und verbinden sich mit p-Nitrobenzoldiazohydrat. Nach dem ganzen Verhalten hat die α-Form die Konstitution eines typischen Enols und ist als *„Oxymethylenphenylessigsäuremethylester"*

$$CH(OH):C(C_6H_5).COOC_2H_5$$

zu bezeichnen.

[1]) „Rotviolett", wie Bishop, Claisen und Sinclair angeben, ist der Farbenton nicht.

Digitized by Google

Die **β-Form** kann, wie beim *Äthylester*, dadurch erhalten werden, daß man die Lösung der *Natrium-* oder *Kaliumverbindung* plötzlich übersäuert oder noch besser dadurch, daß man die wäßrige Lösung der Natriumverbindung in kalte überschüssige, nicht zu verdünnte Schwefelsäure einrührt. Dies ist aber bisher der einzige Weg zur Gewinnung der β-Form geblieben. Aus der α-Form entsteht sie auch nur, wenn man zuvor eine alkalisch-wäßrige Lösung herstellt und, wie oben angegeben, behandelt. Eine freiwillige Umlagerung der α- in die β-Form ist nicht beobachtet worden.[1]) Hierin unterscheidet sich der *Methyl-* vom *Äthylester*. Die ölige α-Form des *letzteren* enthält sehr bald etwas von der festen (β- oder γ-)Form, die dann allmählich auskrystallisiert. Diese Umlagerung tritt bei dem *Methyl*ester nicht in merkbarem Umfang ein.

Die *β-Form des Formylphenylessigsäuremethylesters* krystallisiert aus warmem Benzol, wenn man rasch arbeitet, in Blättchen von dreieckigem Umriß, die bei 91—93° schmelzen. Sie ist weniger beständig als die α-Form. An feuchter Luft werden die Krystalle bald weich und gehen dabei teilweise in die α-Form über. Im Exsiccator halten sie sich länger und verlieren innerhalb der ersten Tage auch im Vakuum nichts an Gewicht. Daraus geht hervor, daß die β- im Gegensatz zur α-Form bei gewöhnlicher Temperatur nicht flüchtig ist. Die alkoholische Lösung gibt (frisch in der Kälte bereitet) keine Eisenchloridreaktion. Die Löslichkeitsverhältnisse sind schon bei der α-Form erwähnt worden. Charakteristisch ist im Vergleich zu dieser die *geringere* Löslichkeit in Benzol und namentlich in Petroläther, sowie die *größere* Löslichkeit in Methylalkohol und in Wasser. In diesem ist die β-Form etwa im Verhältnis von 1:120 löslich. Solche Lösungen scheiden nach

[1]) Nach Versuchen von Herrn E. A. Bilhuber tritt auch bei längerem Erhitzen von α-Ester auf 45° oder 120° keine β-Form auf.

Digitized by Google

einigem Stehen langsam kleine flimmernde Krystallblättchen der in Wasser fast unlöslichen α-Form aus.

Die Konstitution der β-Form festzustellen, bietet Schwierigkeiten, die am Schlusse dargelegt werden sollen.

Eine Übersicht über die Eigenschaften der beiden Formen des Formylphenylessigsäuremethylesters gibt die folgende Zusammenstellung:

Formylphenylessigsäuremethylester.

	α	β
Aussehen	Blättchen oder Tafeln von rhombischem Umriß (aus Petroläther)	Blättchen von dreieckigem Umriß (aus Benzol)
Schmelzpunkt	40—41°	91—93°
Siedepunkt	123—125° bei 12 mm	(Umwandlung in α)
Löslichkeit	leichter als β in Äther, Benzol, Petroläther	leichter als α in Methylalkohol, Wasser (in letzterem schwer löslich)
Eisenchlorid in der frischen alkoholischen Lösung	tiefblauviolette Farbe	keine Reaktion
Kupferacetat	bildet sofofort die Kupferverbindung	Die Kupferverbindung entsteht erst nach längerem Stehen und langsam (infolge Umlagerung)
Phenylisocyanat	gibt langsam das Additionsprodukt	reagiert viel langsamer und unvollständig (wohl erst nach der Umlagerung in α)
Fuchsinschweflige Säure	Färbung tritt erst nach einiger Zeit und langsam ein	Färbung nach wenigen Sekunden deutlich und sehr bald intensiv
Haltbarkeit	ziemlich beständig	unbeständig (Umlagerung in α)
Flüchtigkeit	Im evakuierten Exsiccator merklich flüchtig	nicht flüchtig
Aus der wäßrigen Lösung der Alkalisalze	bei allmählichem Ansäuern	bei plötzlichem Übersäuern in der Kälte (Darstellungsverfahren)

Digitized by Google

	α	β
Umlagerungen		
a) beim Erhitzen	α ← β	
b) Lösungsmittel		
1. Benzol, Petroläther (in Wasser teilweise)	α ← β	
2. Methylalkohol	wahrscheinlich α ⇄ β (s. u.)	
Methylalkohol	gibt direkt kein Anlagerungsprodukt	wird schnell angelagert
In verdünntem Alkali	leicht löslich	leicht löslich
Brom in alkoholischer Lösung	wird addiert	wird addiert

Addition von Methylalkohol an die β-Form des Formylphenylessigsäuremethylesters.

Der *Äthylester* der Formylphenylessigsäure verändert sich langsam in *alkoholischer* Lösung, wie schon vor längerer Zeit festgestellt worden ist.[1]) Wählt man als Ausgangsmaterial die *α-Form*, so bemerkt man eine langsam erfolgende *Abnahme* der Stärke der *Eisenchloridreaktion*. Gleichzeitig tritt eine *Kontraktion* der Lösung ein.[2]) Hand in Hand damit geht auch eine Abnahme der Additionsfähigkeit für *Brom*, wie Kurt H. Meyer[3]) neuerdings nachgewiesen hat.

Der Vorgang ist bei gewöhnlicher Temperatur nach 1—2 Tagen beendigt. Durch kolorimetrischen Vergleich mit Hilfe der Eisenchloridreaktion wurde festgestellt, daß hierbei schließlich derselbe Gleichgewichtszustand erreicht wird, einerlei, ob man von der eisenfärbenden *α-* oder von der nichtfärbenden *β*-Form ausgeht. In dieser Erscheinung habe ich vor Jahren[4]) eine wechselseitige Umlagerung von desmotropen Formen erblickt:

[1]) Diese Annalen **291**, 176 (1896).
[2]) J. Traube, diese Annalen **291**, 189 (1896).
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **45**, 2864 (1912).
[4]) a. a. O.

Digitized by Google

$$\underset{\text{Enolform}}{C_6H_5.C(COOC_2H_5):CH(OH)} \rightleftharpoons \underset{\text{Aldoform}}{C_6H_5.CH(COOC_2H_5).CHO},$$

und die *in Lösung gebildete Aldo*form wegen des Mangels der Eisenchloridreaktion für identisch mit der gegen Eisenchlorid reaktionslosen, in festem Zustand isolierten *β- oder γ-Form* gehalten. Wiederholt, aber immer vergeblich habe ich versucht, durch Abdunsten einer „alten" alkoholischen Lösung die darin enthaltene Form (also die vermutete Aldoform oder ein an dieser reiches Gemisch) zu isolieren. Das Ergebnis war immer dieses: Der Verdunstungsrückstand war *flüssig* und gab wieder *starke Eisenchloridreaktion*, enthielt also mindestens sehr viel von der zurückgebildeten *α*-Form. Wurde der Versuch, um das Abdunsten bei gewöhnlicher Temperatur zu beschleunigen, im evakuierten, mit konz. Schwefelsäure beschickten Exsiccator durchgeführt, so wog der Rückstand immer etwas *weniger* als die ursprünglich zur Probe verwendete Menge des Esters. *Während des Abdunstens bildet sich also offenbar α-Form zurück* und gleichzeitig verflüchtigt sich von dieser eine kleine Menge. Die Rückbildung der *α*-Form konnte mit der Zunahme der *Konzentration* der alkoholischen Lösung während des Abdunstens zusammenhängen, in dem Sinne, daß höhere Konzentration die *α*-Form im Gleichgewicht begünstigt.[1])

Die Untersuchung des *Methylesters* der Formylphenylessigsäure in methylalkoholischer Lösung hat in diese Angelegenheit neues Licht gebracht. Zwar konnten an dieser Lösung dieselben Beobachtungen wie beim *Äthyl*ester in äthylalkoholischer Lösung (Abnahme der Eisenchloridreaktion, Kontraktion) gemacht werden und auch das Endresultat des Verdunstens war schließlich dasselbe, wenn der Versuch lange genug durchgeführt war (geringeres Gewicht des Rückstandes, starke Eisenchloridreaktion infolge der Rückbildung der *α*-Form). Es gelang aber schließlich, ein bei dieser Gelegenheit

[1]) Diese Annalen **291**, 181 (1896).

Digitized by Google

entstehendes *Anlagerungsprodukt von Methylalkohol* an den *Formylphenylessigsäuremethylester* zu fassen. Bei sehr beschleunigtem Abdunsten der Lösung erhält man es meistens mit etwas α-Form gemischt; es ist aber leicht in reinem Zustand zu gewinnen, wenn man die nicht zu verdünnte methylalkoholische Lösung *stark abkühlt.* Die sich ausscheidenden Krystalle des *Methylalkoholates* können in kleiner Menge aus warmem Benzol umkrystallisiert werden. Sie schmelzen in reinem Zustand bei 89 bis 92° und könnten, da sie auch keine Eisenchloridreaktion zeigen, mit der β-Form verwechselt werden, wenn sie nicht aus Benzol in einer ganz anderen Form (*farblose lange Nadeln*) krystallisierten. Die Zusammensetzung ist $C_{10}H_{10}O_3 + CH_4O$.

Von besonderer Bedeutung ist die *verschiedene Leichtigkeit*, mit der die beiden Formen des Formylphenylessigsäuremethylesters *Methylalkohol addieren.* Eine Lösung der β-Form gibt schon nach 1stündigem Stehen beim Abkühlen die Krystalle des Anlagerungsproduktes. Bei der α-Form dauert es viel länger; nach etwa 7stündigem Stehen kann man neben unveränderter α-Form eben etwas von dem Alkoholat nachweisen und erst nach 20—24 Stunden ist das letztere in gleicher Menge vorhanden, wie bei der Anwendung von β-Form schon nach 1—3 Stunden.

Zur Erklärung dieses auffallenden Unterschieds liegt es nahe, anzunehmen, daß *nur die β-Form* zur *Addition von Methylalkohol* befähigt ist, und daß die *α-Form sich erst umlagern* muß, ehe sie das gleiche Produkt zu liefern imstande ist. Eine zweite Möglichkeit, die nicht auszuschließen ist, wäre die, daß die β-Form sich selbst erst in eine *neue additionsfähige Form* umlagert, dies aber wesentlich schneller tut als die α-Form.

Das *Methylalkoholat des Formylphenylessigsäuremethylesters* verliert leicht wieder Methylalkohol; die Verbindung ist also locker. Dies geschieht z. B. beim Erwärmen, aber auch schon beim Stehen an der Luft und rascher noch im evakuierten Exsiccator. Dabei verflüssigt sich

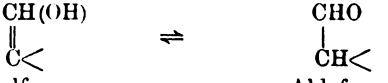
Digitized by Google

die Masse unter Gewichtsverminderung und zeigt dann starke Eisenchloridreaktion. Nach längerem Stehen krystallisiert die α-Form. *Es entsteht* also aus *dem Additionsprodukt bei der Abspaltung des Methylalkohols die α-Form.* Da diese im Exsiccator selbst etwas flüchtig ist, so erhält man einen Rückstand, der weniger wiegt, als berechnet ist, und man kann den Methylalkoholgehalt auf diesem Wege nicht bestimmen.

Über das Additionsprodukt kann man also β- in α-Form umwandeln. Die Frage, ob sich in diese Reaktionsfolge noch eine weitere Form als Umlagerungsprodukt der β-Form einschiebt, muß vorläufig offengelassen werden.

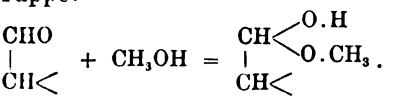
Eine ähnliche Additionsfähigkeit für Alkohole zeigt bekanntlich das *Chloral*, das eine typische und nicht enolisierbare *Aldehydgruppe* besitzt.[1]) Aus dieser Analogie könnte man folgern, daß in der methylalkoholischen Lösung des Formylphenylessigsäureesters eine Form mit echter Aldehydgruppe vorhanden ist oder durch Umlagerung entsteht. Man würde dann zu der folgenden einfachen Formulierung der Addition und Abspaltung von Methylalkohol kommen:

I. Geht man von einer Enolform aus, so wird zunächst die von mir schon früher angenommene desmotrope Umlagerung eintreten:



Enolform (nicht anlagerungsfähig) ⇌ Aldoform (addiert Methylalkohol)

II. Es folgt die Addition von Methylalkohol an die Aldehydgruppe:



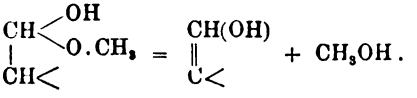
Methylalkoholat

[1]) Herr Koken hat festgestellt, daß beim Auflösen von Chloral in Methylalkohol ebenfalls eine Kontraktion infolge der Bindung von Methylalkohol eintritt. Die Reaktion verläuft fast momentan und unter starker Erwärmung.

Digitized by Google

Ob dieser Vorgang in der Lösung umkehrbar ist, d. h. ob im Gleichgewicht etwas freie Aldoform erhalten bleibt, kann zurzeit nicht entschieden werden. Doch ist dies wahrscheinlich, da auch für die Chloralalkoholate Bildung und Spaltung in Lösung nachgewiesen ist.[1])

III. Die Abspaltung des Methylalkohols beim Abdunsten der Lösung nach der Entfernung des Lösungsmittels oder beim Verweilen des festen Additionsproduktes an der Luft oder im Exsiccator erfolgt so, daß Enolform, und zwar die eisenfärbende α-Form, gebildet wird:



Diese Formulierung stützt sich auf die Analogie mit dem Verhalten des Chlorals und läßt die Alkoholaddition als eine echte Aldehydreaktion erscheinen. Wie weit diese Annahme berechtigt ist, müssen weitere Untersuchungen erst noch erweisen. Additionen von Alkoholen sind bisher nur in vereinzelten Fällen beobachtet worden, und es fehlt auch nicht an Angaben, wonach die Reaktion auch an Kohlenstoffdoppelbindungen eintritt. H. Biltz[2]) hält die Anlagerung von Alkohol geradezu für eine charakteristische Reaktion auf Doppelbindungen. Indessen sind es in diesen Fällen meistens nicht direkte Additionen sondern Begleiterscheinungen anderer Reaktionen. Auch scheint häufig die Mitwirkung von Alkalien oder Alkalialkylaten nötig zu sein, um die Kohlenstoffdoppelbindung zur Alkoholaddition zu befähigen.[3]) Ander-

---

[1]) Gadamer und Kuntze, Arch. f. Pharm. **246**, 89, 91 (1908).

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 2080 (1896); **32**, 652 (1899).

[3]) Vgl. z. B. Claisen, Crismer, diese Annalen **218**, 129 (1883); Purdie, Marshall, Journ. chem. soc. 1891, I, 468. Der Dinitrozimtsäureester nimmt schon beim Umkrystallisieren Alkohol auf. Friedländer, Mähly, diese Annalen **229**, 218 (1885). Eine vollständige Literaturzusammenstellung ist mit diesen Hinweisen nicht beabsichtigt.

Digitized by Google

seits haben Roser[1]), Freund[2]) und Gadamer[3]) Fälle beschrieben, in denen wie beim Chloral die Anlagerung von Alkohol als echte Aldehydreaktion erscheint. Sollte sich diese letzte Auffassung weiterhin bestätigen, so würde sich für den Formylphenylessigester ergeben, daß die weitaus leichter reagierende β-Form entweder selbst eine wahre Aldehydgruppe enthält, oder aber der echten Aldoform näher steht, leichter in sie übergeht, als die α-Form. Im ganzen scheinen mir die bisher beobachteten Alkoholadditionen noch zu selten zu sein, um in Konstitutionsfragen sichere Schlüsse zu erlauben.

In den methylalkoholischen Lösungen des Formylphenylessigsäuremethylesters ist also nach einigem Stehen Methylalkohalat enthalten. Dieses ist nicht nur nach dem Abdunsten des Lösungsmittels leicht spaltbar, sondern auch durch chemische Reagenzien, wie Eisenchlorid, Kupferacetat oder fuchsinschweflige Säure. Versetzt man eine „alte" methylalkoholische Lösung mit etwas Eisenchloridlösung, so ist die Färbung sehr gering und kann bei verdünnteren Lösungen ganz ausbleiben. Es ist also keine α-Form vorhanden. Läßt man aber eine solche mit Eisenchlorid versetzte Mischung stehen, so tritt die Färbung allmählich wieder auf. Das Alkoholat verliert Alkohol und gibt die farbige Ferriverbindung der α-Form, aber bemerkenswert langsam.

Ebenso gibt die „alte" methylalkoholische Lösung der α-Form (wie auch die „frische" Lösung der β-Form) mit Kupferacetat zunächst keine Kupferverbindung. Erst nach einigem Stehen beginnt eine langsam fortschreitende Krystallisation der grünen Nadeln. Auch hier erweist sich das Alkoholat als spaltbar.

---

[1]) Diese Annalen **254**, 362 (1889).

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2337 (1889). Freund und Fleischer beschreiben einen Fall, wo eine Ketoform durch Addition und Wiederabspaltung von Methylalkohol, genau wie es hier angenommen wird, in eine Enolform übergeht. Diese Annalen **379**, 27, 28 (1911).

[3]) Arch. f. Pharm. **243**, 15 (1905).

Digitized by Google

Auf Zusatz von fuchsinschwefliger Säure[1]) bemerkt man bei vergleichenden Versuchen, daß eine Färbung am schnellsten bei der *frischen* Lösung der β-Form, etwas langsamer bei der „alten" alkoholat-haltigen Lösung von β- oder α-Form und am langsamsten bei der „frischen" Lösung der α-Form eintritt. Auch hier scheint also eine Abspaltung des Methylalkohols der Einwirkung des „Aldehydreagenses" voraufzugehen. Daß die methylalkoholische Lösung Brom nicht sofort addiert, zeigt, daß die Kohlenstoffdoppelbindung in dem Alkoholat nicht vorhanden ist.

Die Bildung von Alkoholaten scheint eine häufige Reaktion zu sein, die näher untersucht werden soll. Bisher ist die Addition von Methylalkohol beim Formyldesoxybenzoin und früher schon beim Fluorenoxalsäuremethylester[2]) beobachtet worden.

Für den Formylphenylessigsäure*äthyl*ester haben Michael und Fuller[3]) schon früher die Bildung von „Additions"- oder „Assoziations"-Verbindungen mit Methyl- und Äthylalkohol angenommen. Diese Annahme hat sich durch unsere Beobachtungen als richtig erwiesen. Im übrigen kann man in der Abhandlung von Michael und Fuller weder einen Beweis für die Existenz dieser Produkte noch auch ein klares Bild über die Zusammensetzung und Natur derselben finden. Das liegt offenbar daran, daß beim Äthylester die Isolierung der Produkte viel schwieriger als bei dem in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Methylester, vielleicht unmöglich ist. Nach den Genannten *„liefern die isomeren Formylphenylessigsäureäthylester mit Methyl- und Äthylalkohol ölige, unbeständige, in Petroläther unlösliche Additionsprodukte, welchen in allen Fällen der α-Ester zugrunde liegt."*[4]) Im experimentellen Teil[5]) wird die Bereitung folgendermaßen beschrieben: *„1 g*

[1]) Der Methylalkohol muß aldehydfrei angewendet werden.
[2]) W. Ney, Diss. Tübingen 1904, 27f.
[3]) Diese Annalen **391**, 279 (1912).
[4]) Diese Annalen **391**, 279 (1912).
[5]) Diese Annalen **391**, 291 (1912).

Digitized by Google

des Esters wurde in 4 ccm Alkohol (gemeint ist Methylalkohol) *gelöst und nach einer Woche bei Zimmertemperatur die Lösung im Vakuum verdunstet. Das zurückbleibende farblose, dickflüssige Öl wog 3 g, zeigte nicht die Eisenchloridreaktion, war in Benzol usw. „leicht" . . . und in 35 Tln. Petroläther löslich.*" Nach diesen Gewichtsangaben würde das Additionsprodukt auf 1 Mol. Ester 12 Mol. Methylalkohol enthalten. Daß dies eine Additionsverbindung sei, wird um so unwahrscheinlicher, als das Öl nach einer Woche im Exsiccator etwa 60 Proz. an Gewicht verlor, was Michael und Fuller offenbar auf eine allmähliche Abspaltung von Methylalkohol aus der Additionsverbindung auffassen. Nach unserer Meinung handelt es sich hier um eine noch nicht völlig abgedampfte *methylalkoholische Lösung,* in der nach unseren Beobachtungen allerdings ein Additionsprodukt, aber von der Formel $C_{11}H_{12}O_3 . CH_4O$, also aus je 1 Mol. Ester und 1 Mol. Methylalkohol bestehend, gelöst ist. Die besonderen Eigenschaften des vermeintlichen Additionsproduktes, der Mangel der Eisenchloridreaktion und die Schwerlöslichkeit in Petroläther, kommen auch einer solchen methylalkoholischen Lösung zu[1]) und würden selbst bei einer methylalkoholischen Lösung zu finden sein, wenn sie kein Additionsprodukt, sondern die reine Aldoform enthielte. Abgesehen von dem etwas unbestimmten Merkmal der „Dickflüssigkeit", die wir indessen nicht zu bestätigen vermögen, bleibt also nichts übrig, was in den Mitteilungen von Michael und Fuller als ein experimenteller *Beweis* für die Existenz eines Additionsproduktes aufgefaßt werden könnte.

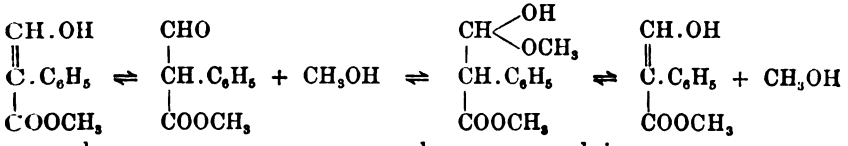
Die Tatsache, daß die β-Form des Methylesters wesentlich rascher den Alkohol addiert als die α-Form, läßt beim Äthylester für die festen Formen (die bei 70° schmelzende β- oder die bei etwa 100° schmelzende γ-Form) das gleiche Verhalten voraussehen. Die genannten Forscher haben dies nicht beobachtet und wohl

[1]) Auch Methylalkohol selbst ist in Petroläther schwer löslich, in der Kälte schwerer als in der Wärme.

Digitized by Google

auch nicht beobachten können, weil sie das Additionsprodukt nicht wirklich nachgewiesen haben. Wir haben, wie oben ausgeführt, aus dieser Tatsache den Schluß gezogen, daß die α-Form zuerst eine Umlagerung erleidet, ehe sie zur Alkoholaddition befähigt ist, und es liegt nahe, diese Umlagerung als desmotrope Reaktion aufzufassen, bei der die Aldoform entsteht. Aus diesen Gründen halten wir die Bemerkungen von Michael und Fuller[1]), daß den *„Additionsprodukten in allen Fällen der α-Ester zugrunde liegt"* oder daß die Additionsprodukte *„aus dem α-Derivat und dem Lösungsmittel bestehen"*, in dieser allgemeinen Form nicht für richtig. Nur insofern, als bei der *Abspaltung* des Alkohols die α-Form zurückbleibt, besteht eine nähere Beziehung zwischen den Additionsprodukten und dieser Form.

Die Addition von Alkohol an den Formylphenylessigsäuremethylester ist dem Massenwirkungsgesetz unterworfen. Daraus erklärt sich die früher[2]) festgestellte Tatsache, daß bei höherer Konzentration der „alten" alkoholischen Lösungen die Eisenchloridreaktion verhältnismäßig stärker ist als bei größerer Verdünnung, d. h. daß in dem sich einstellenden Gleichgewicht verhältnismäßig um so mehr von der eisenfärbenden α-Form vorhanden ist, je konzentrierter die alkoholische Lösung, d. h. je geringer die Mengen des Alkohols ist. In der methylalkoholischen Lösung spielen sich also wahrscheinlicherweise folgende umkehrbare Reaktionen ab[3]):



[1]) Diese Annalen **391**, 279 (1912); **406**, 143 (1914).

[2]) Diese Annalen **291**, 181 (1896).

[3]) Diese Formulierung soll zurzeit noch nicht als bewiesen hingestellt werden.

Digitized by Google

Um Mißverständnissen vorzubeugen, sei ausdrücklich wiederholt, daß die Anwesenheit der Aldoform im Gleichgewicht nur als wahrscheinlich angenommen wird, ihre Menge wird jedenfalls gering sein. Daß sie aber als Zwischenstufe der Reaktion eine Rolle spielt, geht unseres Erachtens nicht nur aus der Analogie mit der Alkoholaddition durch wahre Aldehyde, wie Chloral, sondern auch daraus hervor, daß die Gesamtreaktion bei Anwendung der typischen Enolform, d. h. der α-Form, sehr *langsam* erfolgt. Dieser langsame Verlauf ist gewöhnlich ein Zeichen für eine desmotrope Umlagerung, während die Alkoholaddition an eine Aldehydgruppe schnell vor sich geht.

Damit stimmt auch das Ergebnis einer noch nicht ausführlich veröffentlichten Arbeit von W. Wislicenus und H. Göz[1]) überein, in welcher die Reaktion dilatometrisch verfolgt worden ist. Sie hat sich danach als monomolekular erwiesen. Dies deutet ebenfalls auf eine meßbar langsam verlaufende desmotrope Umlagerung hin. Die schneller und bei einem großen Alkoholüberschuß ablaufende bimolekulare Addition von Alkohol hat in diesem Fall keinen Einfluß auf die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion.

Es ist ferner verständlich, daß auf Zusatz von Benzol und ähnlichen (nicht dissoziierenden) Lösungsmitteln das labile Additionsprodukt zerfällt, da die Konzentration des Alkohols vermindert wird. Diese Lösungsmittel begünstigen gleichzeitig die α-Form, die sich dann durch die Eisenchloridreaktion verrät.

Die von Michael und Fuller angenommene und von uns bewiesene Existenz von Additionsprodukten der Formylphenylessigester mit Alkohol ist eine für das

[1]) Vgl. H. Göz, Dissertation, Tübingen 1910, und Chemikerzeitung 35, 1325 (1911). Die Arbeit war noch vor der Feststellung durchgeführt worden, daß eine Alkoholaddition stattfindet, und berücksichtigt auch deshalb bei den theoretischen Schlußfolgerungen diese nicht.

Digitized by Google

Verhalten desmotroper Substanzen in Lösung wichtige Tatsache. Wir müssen Michael[1]) zustimmen, wenn er z. B. hervorhebt, daß die physikalisch-chemischen Untersuchungen alkoholischer Lösungen von Brühl[2]) eine andere Deutung erhalten müssen, als ihnen bisher gegeben worden ist. Die spektrochemischen Konstanten dieser Lösungen sind im wesentlichen nicht auf eine Aldoform, sondern auf ein Additionsprodukt mit Alkohol zurückzuführen.

Eine Erklärung finden durch die Tatsache der Alkoholaddition die Beobachtungen von J. Traube[3]), der gefunden hat, daß die alkoholische Lösung der α-Form des Äthylesters beim Stehen eine Zunahme des spezifischen Gewichtes (also eine Kontraktion) erfährt. Bei der alkoholischen Lösung der β-Form ist das höhere spezifische Gewicht schon bei der frischen Lösung gefunden worden. Die damals gemachte Annahme, daß in alkoholischer Lösung komplexere Moleküle entstehen, ist unnötig geworden. Die Kontraktion der Lösung in Alkohol ist eine Folge der Verbindung des Esters mit dem Lösungsmittel, die bei der α-Form langsam, bei der β-Form schnell eintritt.

Die noch nicht abgeschlossene weitere Untersuchung über Alkoholadditionen hat bereits Anhaltspunkte dafür ergeben, daß auch der Oxalessigsäuremethylester ein derartiges Anlagerungsprodukt mit Methylalkohol gibt. Die physikalisch-chemische Untersuchung der Keto-Enol-desmotropen Substanzen in Lösung wird deshalb künftig mit der möglichen Bildung solcher Additionsprodukte in alkoholischer Lösung zu rechnen haben. Ob sich die Kontraktion der Lösung als allgemeines Merkmal für die eintretende Addition erweisen wird, soll durch neue Versuche festgestellt werden.

---

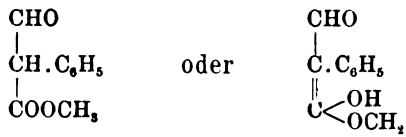
[1]) Diese Annalen **406**, 143 (1914).
[2]) Zeitschr. f. phys. Chem. **34**, 161 (1900).
[3]) Diese Annalen **291**, 188 (1896).

Digitized by Google

Die Konstitution der Formylphenylessigsäuremethylester.

In früheren Arbeiten über den Formylphenylessigsäure*äthyl*ester ist immer darauf hingewiesen worden, daß die flüssige α-Form sich wie eine typische Enolform verhält. Auch beim Methylester gelten dieselben Gründe, und es ist kein Zweifel, daß die bei 40—41° schmelzende, mit Eisenchlorid und Kupferacetat sofort reagierende α-Form als „Oxymethylenphenylessigester" $CH(OH):C(C_6H_5).COOCH_3$ aufzufassen ist. Die β-Form dagegen bietet der Erklärung Schwierigkeiten, die dieselben sind wie beim Äthylester.

Eine Reihe von Tatsachen sprechen für das Vorliegen einer „Aldoform"



andere für eine zweite — geometrisch isomere — Enolform. Alle diese Möglichkeiten sind in den Arbeiten über den Äthylester schon in Betracht gezogen worden.[1]) Die Sache liegt heute so, daß die Gründe für die Annahme einer Aldoform im β-Ester an Gewicht verloren haben. Namentlich gilt dies, wie eben ausgeführt, für die physikalisch-chemischen Eigenschaften, die in der *alkoholischen* Lösung der β-Form gemessen worden sind.

Dagegen sind die Gründe, welche die β-Form als ein zweites *Enol* erscheinen lassen, in neuerer Zeit wesentlich verstärkt worden. Zu diesen gehörte schon bisher die Alkalilöslichkeit des β-Esters, die ungefähr der des α-Esters gleich ist.[2]) In dieser Hinsicht besteht auch ein deutlicher Unterschied zwischen ihm und den inzwischen bekannt gewordenen echten Ketoformen desmotroper Substanzen. Es könnte hier nun allerdings zugunsten der Auffassung des β-Esters als Aldoform

[1]) Diese Annalen **291**, 152 (1896); **312**, 62 (1900); **389**, 270 (1912).
[2]) Diese Annalen **389**, 266 (1912).

Digitized by Google

noch auf die bekannte Empfindlichkeit der Aldehydgruppe gegen Alkalien hingewiesen werden. Die schnellere Löslichkeit des β-Esters in Alkali könnte darin ihren Grund haben, daß hier das Alkali eine viel raschere Umlagerung in die für die Salzbildung notwendige Enolform herbeiführen kann, als bei den weniger reaktionsfähigen Ketoformen.

Ein größeres Gewicht ist den neueren Untersuchungen von Kurt H. Meyer[1]) und Scheiber und Herold[2]) beizumessen. Kurt H. Meyer hat durch seine Bromtitrationsmethode bei allen isolierten Formen des Formylphenylessigsäure*äthyl*esters die ungesättigte Natur, d. h. also eine Kohlenstoffdoppelbindung nachgewiesen. Wir haben festgestellt, daß auch die beiden Formen des Formylphenylessigsäure*methyl*esters in *frischer* methylalkoholischer Lösung unterschiedslos und fast quantitativ Brom addieren. Kurt H. Meyer hat ferner die Abnahme der Aufnahmefähigkeit für Brom nach achttägigem Stehen einer methylalkoholischen Lösung des Äthylesters beobachtet und damit die *Abnahme der Enolform* bestätigt, die schon von W. Wislicenus mit Hilfe der Eisenchloridreaktion bewiesen worden war. Dies beruht aber, wie ausgeführt, auf der Bildung eines Methylalkoholats, welches nicht direkt Brom addiert. Sehr auffallend und allen Erfahrungen widersprechend ist die Mitteilung von K. H. Meyer, daß eine 8 Tage alte Benzollösung nur etwa die Hälfte Enol und zur anderen Hälfte Aldoform enthalten soll.

Qualitativ dasselbe Ergebnis bezüglich der Konstitution der α- und γ-Form des Formylphenylessigsäureäthylesters hatte die Untersuchung von Scheiber und Herold (a. a. O.), welche die Addition von Ozon und damit die Kohlenstoffdoppelbindung nachgewiesen haben. Der Methode wohnt ein für die Konstitutionsbestimmung ungünstiges Moment inne, das ist die verhältnismäßig

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **45**, 2843, 2864 (1912).
[2]) Diese Annalen **405**, 295 (1914).

Digitized by Google

lange Dauer der Reaktion, die beim γ-Ester 5 Stunden in Anspruch nahm. Auffallend ist hier wieder der zeitliche Unterschied in der Reaktion der verschiedenen Formen. γ-Ester wird viel langsamer von Ozon verändert. Scheiber und Herold führen dies allerdings auf die geringere Löslichkeit zurück. Durch die niedrige Temperatur, bei der die Ozonisierung vor sich geht, wird dieser Nachteil aber wohl wieder ausgeglichen.

Jedenfalls ist durch diese Untersuchungen die Wahrscheinlichkeit, daß die β- (bzw. γ-)Formen der Formylphenylessigester der von dem einen von uns zuerst angenommenen Aldoform

$$CHO.CH(C_6H_5).COOC_2H_5$$

entsprechen, geringer geworden. Doch muß auch dann noch von diesen Formen als charakteristisch hinzugefügt werden, daß sie sozusagen der Aldoform näher stehen als die α-Ester. Den verschiedenen Veränderungen, die als echte Aldehydreaktionen gelten, sind die β-Formen leichter zugänglich als die Isomeren. So färben sie sich rascher mit fuchsinschwefliger Säure, der β-Methylester addiert rascher Methylalkohol.

Es lag nahe, für die β- bzw. γ-Form des Äthylesters eine „Aldo-enolform“ in Betracht zu ziehen[1]):

$$C_6H_5.C.CHO$$
$$\parallel$$
$$C<\begin{matrix}OH\\OC_2H_5\end{matrix}.$$

Gegen diese haben sich neuerdings Michael[2]) und

[1]) Diese Annalen **389**, 291 (1912).

[2]) Diese Annalen **406**, 106 (1914). Als Stütze für die Annahme einer enolisierten Carbäthoxylgruppe habe ich den Dicarbäthoxyglutaconsäureester angeführt, bei dem diese Gruppe durch die momentan eintretende Eisenchloridreaktion und durch die Bildung einer Kupferverbindung auf Zusatz von Kupferacetat [Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 140 (1898); diese Annalen **297**, 88 (1897)] ebensogut nachgewiesen ist, wie die Enolform in anderen Enolen. Michael hat mich aber mißverstanden, wenn er glaubt, ich habe mich auf die Isomerieverhältnisse dieses Esters beziehen wollen. Daß sich der Dicarboxyglutaconsäureester polymerisiert und nicht

Digitized by Google

Scheiber und Herold[1]) ausgesprochen. Michael führt hierfür Gründe an, die mehr auf dem Gebiet theoretischer Betrachtung liegen, während Scheiber und Herold sich auf das Ergebnis der Spaltung des Ozonanlagerungsproduktes berufen. Die Aldo-Enolform hätte dabei Phenylglyoxal liefern müssen, welches sich aber nicht hat nachweisen lassen.

Die Aldo-Enolform müßte auch, wie z. B. der Dicarboxyglutaconsäureester, die Eisenchloridreaktion zeigen. Nun hat sich bei dem γ-Formylphenylessigsäure*äthyl*ester unter ganz besonderen Versuchsbedingungen eine deutliche, wenn auch rasch vergängliche *Blau*färbung[2]) beobachten lassen. Mit besonderem Interesse suchten wir nach einem analogen Verhalten bei der β-Form des Formylphenylessigsäure*methyl*esters. Es konnten aber keine Versuchsbedingungen gefunden werden, unter denen auch bei dieser Substanz eine Färbung aufgetreten wäre. Die *β-Form des Formylphenylessigsäuremethylesters ist also ganz ohne Eisenchloridreaktion* und die erwähnte Beobachtung beim Äthylester ist vorläufig noch nicht völlig aufgeklärt.

Gegen die beiden Formulierungen der höher schmelzenden Formen der Formylphenylessigester, in denen eine echte Aldehydgruppe vorkommt (der reinen Aldo- und der Aldo-Enolform entsprechend), haben sich somit Einwände ergeben, die sich nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse nicht widerlegen lassen. Es bleibt als die wahrscheinlichste Erklärung für die Exi-

---

isomerisiert, kann hier ganz außer Betracht bleiben und die betr. Arbeit von Guthzeit, wo dies nachgewiesen ist, brauchte deshalb auch nicht zitiert zu werden. W. Wislicenus.

[1]) Diese Annalen **405**, 309 (1914).

[2]) Diese Annalen **389**, 279 (1912). Die Färbung ist nicht blauviolett wie beim α-Ester, sondern *rein blau*. Michael hat bei der Wiederholung dieses Versuches [diese Annalen **406**, 139 (1914)] eine schwache *blauviolette* Färbung beobachtet. Dies deutet auf α-Ester hin und wir müssen zur Erklärung dieses Widerspruches annehmen, daß Michael die von W. Wislicenus eingehaltenen Bedingungen nicht getroffen hat.

Digitized by Google

stenz zweier Formen des Formylphenylessigsäure*methyl*esters (und damit auch des Äthylesters) die Annahme *geometrischer* oder *Cis-Trans-Isomerie* übrig, wie sie früher schon für den Äthylester versuchsweise aufgestellt worden war[1]), und welche von den meisten der Fachgenossen, die sich mit dem Formylphenylessigester beschäftigt haben, vorgezogen worden ist.

Leider ist aber durch diese Annahme eine völlige Beseitigung aller Schwierigkeiten nicht erreicht. Eine endgültige Erledigung der Frage kann nur von neuen Tatsachen erhofft werden.

Es ist vor allem der *Mangel der Eisenchloridreaktion*, welcher der Formulierung der β-Formen als Enole entgegensteht. Dieser war ja auch seinerzeit ein Hauptgrund, der die Annahme eines Desmotropiefalles zwischen eisenfärbender Enol- und nichtfärbender Aldoform veranlaßte. Nun haben allerdings mehrere Fachgenossen[2]) sich dahin geäußert, daß die Eisenchloridreaktion — d. h. die praktisch momentane Bildung intensiv farbiger Eisensalze — nicht entscheidend und „als diagnostisches Hilfsmittel bei Desmotropiefällen unbrauchbar" sei. Namentlich zweifelte man daran, daß der Mangel der Eisenreaktion die Abwesenheit der Enolform anzeige.

Es gibt einige *Phenole*, welche die Reaktion nicht zeigen; aber bei den β-Ketoverbindungen muß nach allen Erfahrungen das Eisenchlorid als das *beste Reagens auf Enolformen* bezeichnet werden. Es zeigt diese z. B. in „allelotropen" Gemischen an, wenn sie auch nur — wie beim Acetessigester — in geringer Menge vorhanden sind, und es kann sogar zu annähernd quantitativen Bestimmungen der Enolform benutzt werden.[3])

---

[1]) Diese Annalen **312**, 63 (1900).

[2]) Brühl, Zeitschr. f. phys. Chem. **30**, 1 (1899); **34**, 53 (1900); **51**, 528 (1905). Michael, diese Annalen **391**, 237 (1912).

[3]) Krüss, Kolorimetrie S. 92 (1909); Knorr, Schubert, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 2772 (1911).

Digitized by Google

Kurt H. Meyer[1]) hebt hervor, daß Ketoformen, die nicht mit Brom in alkoholischer Lösung reagieren, auch keine Eisenreaktion geben. Nur wenn Enolformen durch Eisenchlorid momentan oxydiert werden, tritt keine Färbung auf.[2])

Das einzige Beispiel eines „notorischen Enols" ohne Eisenchloridreaktion, welches Brühl und Michael (a.a.O.) anzuführen wissen, ist der „α_3-Diacetbernsteinsäureester" von Knorr.[3]) Aber gerade diese Form ist anfangs irrtümlich als eine Enolform aufgefaßt worden, während sie in Wirklichkeit eine zweite Diketoform des Diacetbernsteinsäureesters ist[4]), und als solche nicht mit Eisenchlorid reagieren kann. In allen Desmotropiefällen unterscheiden sich also Enol- und Ketoformen durchaus scharf durch die Eisenchloridreaktion. Man kennt hier keine Ketoform, die an sich mit Eisenchlorid momentan eine Färbung gibt, während andererseits alle Enole diese Reaktion zeigen. Wenn man die festen Formen des Formylphenylessigsäureäthylesters und die β-Form des Methylesters als geometrisch isomere Enole zu den α-Verbindungen auffaßt, so liegt hier ein Ausnahmefall vor, der in seiner Vereinzelung schwer zu erklären ist. Man könnte daran denken, daß nur die „Cisformen" der Enole zur Bildung der intensiv farbigen Ferrisalze befähigt sind, wenn man für letztere die Konstitution mit einer Nebenvalenzbindung nach Hantzsch[5])

---

[1]) Diese Annalen **380**, 213 (1911).

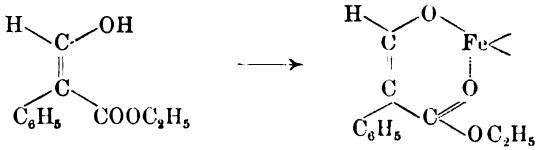
[2]) Vgl. Formylfluoren, Wislicenus, Russ, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 2721, 2733 (1910); Anthranol, Kurt H. Meyer, diese Annalen **379**, 42, 58 (1911).

[3]) Diese Annalen **306**, 376 (1899).

[4]) Nach einer brieflichen Mitteilung von H. L. Knorr vom 8. Januar 1910. Zu diesem Ergebnis kommen neuerdings auch Scheiber und Herold, diese Annalen **405**, 312 (1914): „Das Fehlen einer Färbung durch Eisenchlorid erfährt damit eine einfache Deutung".

[5]) Diese Annalen **392**, 292 (1912).

Digitized by Google



α-Ester farbige Ferriverbindung

annimmt. Dann wären alle bisher bekannten Enolformen und mit ihnen die α-Formylphenylessigester „Cisformen" und in den β-Formen (bzw. der γ-Form beim *Äthyl*ester) der Formylphenylessigester würden dagegen (abgesehen von dem unten angeführten Beispiel) die einzigen zurzeit festgestellten „Trans-Enolformen" vorliegen.[1]) Diese naheliegende Erklärung wird aber durchkreuzt von der Existenz zweier geometrisch isomerer Enolformen, der *Oxymalein-* und der *Oxyfumarsäure*, die *beide* die *gleiche rote Eisenchloridreaktion* zeigen.[2]) Danach unterscheiden sich geometrisch isomere Enolformen also nicht durch die Eisenreaktion.

Auch das Verhalten der Formylphenylessigester gegen Kupferacetat bildet einen schwer erklärbaren Widerspruch zu der Auffassung der β- (bzw. γ-) Formen als Enole. Die für letztere charakteristische rasche Entstehung von grünen Kupfersalzen beobachtet man nur bei den α-Formen. Die β-Ester reagieren an sich nicht, sondern geben erst nach einiger Zeit unter Umlagerung die α-Kupfersalze. Besonders deutlich ist der Unterschied bei niederer Temperatur.

Am auffallendsten zeigt sich die besondere, gewisse Analogien durchbrechende Stellung der isomeren Formylphenylessigester in folgendem.

[1]) Diese Konfigurationsbestimmung würde mit meiner früher aus anderen Gründen gemachten Annahme übereinstimmen, nach der im α-Ester die Cisform vorliegt [diese Annalen **312**, 63(1900)]. Scheiber und Herold [diese Annalen **405**, 309 Anm. (1914)] wollen diese Konfigurationsformeln umkehren und die β-Form als Cis-Isomeres auffassen, weil sie die Natriumverbindung von der β-Form ableiten. Ich halte dies nach meinen bisherigen Erfahrungen nicht für berechtigt.

[2]) Wohl, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2284 (1907).

Digitized by Google

Wenn man die wäßrigen Lösungen der Alkalisalze der Formylphenylessigester *plötzlich übersäuert* (am besten, indem man die Salzlösung in überschüssige starke Säure einträgt), so fallen die gegen Eisenchlorid reaktionslosen β- (bzw. γ-) Formen aus. Bei *allmählichem Säurezusatz* erhält man dagegen die *eisenfärbenden* α-Formen.[1]) Dieses Verfahren hat sich in der Folgezeit als geeignet zur Gewinnung desmotroper Formen auf dem Gebiete der Keto-Enolisomerie erwiesen. Nur hat es hier gerade die umgekehrte Wirkung wie bei den Formylphenylessigestern.[2]) Plötzliches Übersäuern fällt die eisenfärbenden Formen (Enolformen), während bei allmählichem Säurezusatz die reaktionslosen Formen (Ketoformen) entstehen.

Experimenteller Teil.

Darstellung des Formylphenylessigsäuremethylesters.

A. Mit Natrium.

100 g Phenylessigsäuremethylester und 45 g (berechnet 40 g) Ameisensäuremethylester wurden in 400 ccm ganz absoluten Äther eingetragen, in welchem sich 15,5 g Natrium zu feinem Draht ausgepreßt befanden. Die Einwirkung, die mit einer Wasserstoffentwicklung verbunden ist, macht sich erst nach einiger Zeit bemerkbar, steigert sich aber allmählich zu größerer Lebhaftigkeit. Wenn die Wärmeentwicklung den Äther ins Sieden brachte, wurde der Kolben mit dem Reaktionsgemisch in Eiswasser eingestellt. Schließlich ging die Reaktion bei gewöhnlicher Temperatur zu Ende. Während dieser Zeit wurde der Kolben durch ein Chlorcalciumrohr verschlossen gehalten, um das Eindringen von Feuchtigkeit zu verhindern. Nach etwa 24 Stunden war alles Natriummetall verschwunden, die Flüssigkeit war braun gefärbt und hatte

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 732 (1896).

[2]) Auch bei den Phenylnitromethanen fällt beim Übersäuern die eisenfärbende Isonitroform. Hantzsch, Schultze, Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 863 (1896).

Digitized by Google

100—110 g eines gelblichweißen Niederschlags abgesetzt. Dieser war die Natriumverbindung des *Formylphenylessigsäuremethylesters.* Sie ließ sich leicht abfiltrieren und mit Äther waschen. Mit Vorteil wurde hierbei die v. Loebensche Filterpresse benutzt. Beim Ansäuern der wäßrigen Lösung der Natriumverbindung schied sich der freie Ester als Öl ab, das in Äther aufgenommen und mit geglühtem Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Der ölige Rückstand aus dieser Lösung ergab bei der Destillation unter vermindertem Druck, die am besten in nicht allzu großen Portionen vorgenommen wird, etwas über 80 bis 90 g des reinen Esters, was einer Ausbeute von ungefähr 70—80 Proz. der Theorie entspricht.

Die braune ätherische Mutterlauge, die von der Natriumverbindung abfiltriert war, wurde mit Wasser ausgeschüttelt. Die wäßrige Schicht lieferte beim Ansäuern noch etwas Formylphenylessigsäuremethylester, während der Äther etwa $^1/_5$ des angewendeten Phenylessigsäuremethylesters unverändert enthielt.

B. Mit Kalium.[1])

Je 50 g Phenylessigsäuremethylester wurden mit etwa 23 g Ameisensäuremethylester (ein klein wenig mehr als einem Molekül entspricht) gemischt und in $^1/_4$ Liter Äther in einigen Portionen eingetragen, in welchem sich 13 g Kaliummetall, in Stücke geschnitten, befanden. Es ist nicht zweckmäßig, größere Mengen auf einmal anzuwenden, da die Reaktion rasch sehr lebhaft wird und durch Einstellen des Reaktionsgefäßes in Eiswasser gemäßigt werden muß. Nach dem Aufhören der lebhaften Gasentwicklung läßt man noch einige Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Das Kalium ist dann verschwunden, und aus der bräunlichen Flüssigkeit hat sich die *Kalium-*

[1]) Nach Versuchen von A. Bilhuber. Der Phenylessigsäuremethylester wird am besten in analoger Weise bereitet, wie dies für den Äthylester früher [diese Annalen 296, 361 (1897)] angegeben worden ist.

Digitized by Google

verbindung als schwach bräunlich gefärbter Niederschlag in einer Menge von nicht ganz 70 g abgeschieden. Sie ist in Benzol und Äther sehr schwer, in heißem Methylalkohol sehr leicht löslich und gibt beim Ansäuern den freien Ester.

α-Formylphenylessigsäuremethylester
(Oxymethylenphenylessigsäuremethylester),
$CH(OH):C(C_6H_5).COOCH_3$.

Man erhält den Ester bei der Vakuumdestillation als farbloses dickflüssiges Öl, das unter 12 mm Druck bei 123—125° siedet.[1]) In reinen zugeschmolzenen Glasröhren bleibt die Substanz oft lange flüssig, meist aber erstarrt sie bald zu einer Krystallmasse. Eine sehr konzentrierte Lösung in Petroläther gibt beim Abkühlen im Kältegemisch farblose glänzende Krystallblättchen von *rhombischem Umriss*. In nicht ganz reinen öligen Präparaten bilden sich bei längerem Stehen oft zentimetergroße Tafeln von derselben Gestalt. Der Schmelzpunkt der α-Form liegt bei 40—41°. Sie ist in Benzol, Äther und auch Petroläther besonders leicht löslich, in Methylalkohol nur ziemlich leicht, doch wesentlich schwerer als die β-Form. In Wasser ist sie sehr schwer löslich, noch bedeutend weniger als die gleichfalls nicht leicht lösliche β-Form. Eine Probe der alkoholischen Lösung wird auf Zusatz eines Tropfens Eisenchloridlösung intensiv blauviolett. Die Farbe ist dieselbe wie beim *Äthylester*. Durch ein wenig Natriumacetatlösung schlägt die Farbe in Rotviolett bis Rot um.

I. 0,2616 g gaben 0,6424 CO_2 und 0,1315 H_2O.
II. 0,2646 g „ 0,6493 CO_2 „ 0,1336 H_2O.
III. 0,1512 g „ 0,3716 CO_2 „ 0,0763 H_2O.

	Ber. für $C_{10}H_{10}O_3$	Gef. I	II	III
C	67,4	67,0	66,9	67,1
H	5,6	5,6	5,6	5,6

[1]) Bei 14 mm wurde der Siedep. 128—130°, also etwas niedriger, als von Bishop, Claisen und Sinclair (a. a. O.) beobachtet.

Digitized by Google

Die α-Form des Formylphenylessigsäuremethylesters ist in geschlossenen Gefäßen beständig. Ein viele Jahre altes Präparat hatte sich in große Krystalltafeln verwandelt, die bei 40—41° schmolzen und in etwas zerflossener Substanz lagen. Aber auch diese war im wesentlichen reiner Ester. Eine Umwandlung in β-Form, die beim Äthylester beobachtet worden ist, tritt hier also nicht ein.

In dem von P. Drude[1]) angegebenen Apparat zeigte ein frisch destilliertes Präparat des Esters vor dem Erstarren starke Absorption der schnellen elektrischen Schwingungen. Bei 40° wie auch bei gewöhnlicher Temperatur nach dem Krystallisieren ist die Absorption geringer. Dies Verhalten ist dem des Phenols[2]) ähnlich, welches als Flüssigkeit sehr starke, in erstarrtem Zustand geringe und bei 50—60° ebenfalls geringe Absorption zeigt.

Salze des Formylphenylessigsäuremethylesters.

Natriumverbindung. Die Natriumverbindung scheidet sich infolge ihrer Unlöslichkeit in Äther als erstes Produkt bei der Darstellung aus. Sie entsteht auch bei der Einwirkung von Natriumdraht auf eine ätherische Lösung des α-Esters.

11 g desselben wurden in 150 ccm Äther mit 1,2 g Natrium in Form von feinem Draht zusammengebracht. Unter Wasserstoffentwicklung verschwand das Metall sehr langsam, und an seine Stelle trat ein farbloser krystallinischer Niederschlag.

Die Natriumverbindung löst sich in Wasser leicht und vollkommen mit schwach alkalischer Reaktion. In Methylalkohol ist sie ebenfalls sehr leicht löslich, dagegen unlöslich in Äther und Petroläther. In heißem Benzol löst sie sich schwer, beim Erkalten scheidet sich eine gallertige Masse aus. Aus heißgesättigten Lösungen von Aceton und namentlich von Essigester krystallisieren

[1]) Zeitschr. f. physikal Chemie **23**, 267 (1897).

[2]) a. a. O., S. 310; Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 948 (1897).

Digitized by Google

farblose Nädelchen, die bei 120—123° zu einer trüben Flüssigkeit zusammenschmelzen. Beim Verreiben kleiner Proben der rohen Natriumverbindung mit etwas Benzol, Aceton oder Essigester zeigt sich die eigentümliche Erscheinung, daß erst teilweise (Benzol, Aceton) oder fast völlige Lösung (Essigester) eintritt, dann aber das Ganze erstarrt. Bei Benzol tritt dies erst beim Erwärmen ein, beim Essigester verläuft der Vorgang in Bruchteilen einer Minute.

Offenbar krystallisiert die Natriumverbindung mit Aceton, bzw. Essigester aus. Die Analyse deutet auf einen Gehalt von $^1/_2$ Mol. Essigester. Wiederholtes Umkrystallisieren (aus Essigester) verträgt die Substanz anscheinend nicht, indem der unscharfe Schmelzpunkt zugleich mit dem Natriumgehalt ansteigt. Analyse I wurde mit einem nur mit Benzol ausgekochten, II mit einem aus Essigester umkrystallisierten Präparat ausgeführt.

I. 0,1358 g gaben 0,0482 Na_2SO_4.
II. 0,2850 g „ 0,0840 Na_2SO_4.

	Ber. für $C_{10}H_9O_3Na$	Ber. für $C_{10}H_9O_3Na$ + $^1/_2$ Mol. Essigester	Gef. I	Gef. II
Na	11,5	9,5	11,5	9,5

Die wäßrige Lösung der Natriumverbindung färbt sich auf Zusatz von sehr wenig einer verdünnten Eisenchloridlösung rot, mit einer größeren Menge blauviolett, wie der freie α-Ester.

Normale Kupferverbindung $(C_{10}H_9O_3)_2Cu$. Wenn man den α-Ester in der 10fachen Menge Methylalkohol löst und mit dem doppelten Volumen einer kaltgesättigten Kupferacetatlösung versetzt, so scheidet sich sofort die Kupferverbindung als grüner krystallinischer Niederschlag ab. Er ist in Äther, Benzol, Chloroform leicht löslich und krystallisiert aus Methylalkohol in glänzend hellgrünen krystallalkoholhaltigen Nadeln. Beim Liegen an der Luft verwittern sie und nehmen ein matt dunkelgrünes Aussehen an. Aus Benzol krystallisiert die Kupferverbindung als dunkelgrünes Krystallpulver, das

Digitized by Google

im Mikroskop in Form gelbgrün durchsichtiger Blättchen von rhombischem Umriß erscheint. Beim Stehen in einer mit Methylalkoholdämpfen gesättigten Atmosphäre wird wieder Krystallalkohol (2 Mol.) aufgenommen unter Annahme der glänzend hellgrünen Farbe. Alle Präparate wurden bei 190° braun und schmolzen unter Zersetzung bei 194—196°.

Die alkoholische Lösung wird durch Eisenchlorid intensiv blauviolett gefärbt, wie der freie Ester.

0,2010 g verloren im Exsiccator 0,0265.

Ber. für $(C_{10}H_9O_3)_2Cu + 2CH_3OH$		Gef.
$2CH_3OH$	13,3	13,2

Die krystallalkoholfreie Substanz wurde analysiert.

I. 0,1007 g gaben 0,2125 CO_2, 0,0403 H_2O, 0,0190 CuO.
II. 0,4173 g „ 0,0786 CuO.

	Ber. für $(C_{10}H_9O_3)_2Cu$	Gef. I	Gef. II
C	57,5	57,6	—
H	4,3	4,5	—
Cu	15,2	15,1	15,0

Das Material zur Analyse I war aus Methylalkohol, das für II aus Benzol umkrystallisiert.

Basisches Methylat der Kupferverbindung, $(C_{10}H_9O_3)Cu.O.CH_3$. Jedesmal, wenn man die normale Kupferverbindung in siedendem absoluten Methylalkohol auflöst und heiß filtriert, bleibt ein vollkommen unlöslicher hellblauer bis hellgrünlichblauer amorpher Niederschlag auf dem Filter zurück. Bei 204° zersetzt er sich unter Schwarzfärbung. Er ist ein basisches Methylat, wie sie schon wiederholt beschrieben worden sind.[1])

0,1467 g gaben 0,0427 CuO.

	Ber. für $C_{11}H_{12}O_4Cu$	Gef.
Cu	23,3	23,2

Mit Formylphenylessigsäuremethylester auf 100° erwärmt, gibt die basische Verbindung das gewöhnliche Kupfersalz zurück:

$$(C_{10}H_9O_3).Cu.OCH_3 + C_{10}H_{10}O_3 = (C_{10}H_9O_3)_2Cu + CH_3OH.$$

[1]) Diese Annalen 291, 212 (1896); Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 3151 (1898).

Digitized by Google

Wenn man das basische Methylat mit viel absolutem *Äthyl*alkohol kocht, so löst es sich allmählich auf und beim Abkühlen krystallisieren neben einigen hellgrünen Nädelchen kleine blaue Krystalltäfelchen, in welchen eine Methylgruppe der ursprünglichen Substanz durch eine Äthylgruppe ersetzt ist:

$$C_{11}H_{12}O_4Cu + C_2H_5OH = C_{12}H_{14}O_4Cu + CH_3OH.$$

I. 0,1344 g gaben 0,0375 CuO.
II. 0,0655 g „ 0,1209 CO_2, 0,0295 H_2O, 0,0182 CuO.

	Ber. für $C_{12}H_{14}O_4Cu$	Gef. I	Gef. II
C	50,5	—	50,3
H	4,9	—	5,0
Cu	22,1	22,3	22,1

Nickelverbindung. Beim Versetzen einer methylalkoholischen Lösung mit einer wäßrigen Lösung von Nickelacetat fällt ein hellgrüner Niederschlag aus.

0,1071 g gaben 0,0152 Ni.

Ber. für $(C_{10}H_9O_3)_2Ni$	Gef.
14,2	14,2

Er ist unlöslich in Äther, leicht löslich in Benzol und Chloroform. Aus heißem Methylalkohol krystallisiert die Verbindung in feinen hellgrünen Nädelchen, die anscheinend Krystallmethylalkohol aufgenommen haben. Da schon unter 100° langsame Zersetzung eintritt, konnte eine direkte Bestimmung des Krystallalkohols nicht ausgeführt werden.

0,1394 g gaben 0,0180 Ni.

Ber. für $(C_{10}H_9O_3)_2Ni + 1^1/_2 CH_3OH$	Gef.
12,7	12,9

Oberhalb 275° zersetzt sich die Substanz unter Schwarzfärbung.

Kobaltverbindung. Genau in derselben Weise entsteht die rosenrote Kobaltverbindung, die bei etwa 265° sich unter Schwarzfärbung zersetzt und die gleichen Löslichkeitsverhältnisse zeigt.

0,1556 g gaben 0,0224 Co.

Ber. für $(C_{10}H_9O_3)_2Co$	Gef.
14,3	14,4

Digitized by Google

Auch diese krystallisiert aus heißem Methylalkohol in (rosa gefärbten) Nadeln, die Krystallmethylalkohol enthalten.

0,1128 g gaben 0,0143 Co.

Ber. für $(C_{10}H_9O_3)_2Co + 1^1/_2 CH_3.OH$	Gef.
Co 12.8	12,7

β-Formylphenylessigsäuremethylester.

Die β-Form des Formylphenylessigsäuremethylesters entsteht nicht durch direkte Umlagerung aus der α-Form, wie beim Äthylester. Man kann sie aber darstellen, wenn man alkalische Lösungen des Esters in der Kälte plötzlich übersäuert. Am besten auf folgende Weise: Die wäßrige Lösung der Natriumverbindung wird mit etwas überschüssiger Natronlauge versetzt oder der α-Ester direkt in überschüssiger Natronlauge gelöst, wobei man die zersetzende Wirkung der Lauge durch starkes Abkühlen hintanhält. Diese Lösung wird nun in möglichst weit unter 0° abgekühlte 25—40prozentige Schwefelsäure unter schnellem Rühren langsam eingetragen. Es wird so für niedrige Temperatur und ständigen Säureüberschuß Sorge getragen. Der weiße flockige Niederschlag wird scharf abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Es kommt öfters vor, daß er dabei noch nicht ganz frei von Schwefelsäure wird, was man leicht durch Kochen einer Probe mit Wasser und Prüfung mit Bariumchlorid feststellt. Es ist dann notwendig, den Niederschlag noch einmal mit kaltem Wasser anzureiben und einige Zeit ($^1/_4$ Stunde) damit zu schütteln oder umzurühren. Durch Aufpressen auf Tonscherben wird er getrocknet. Der Schmelzpunkt wechselt je nach der Reinheit, d. h. je nach dem Gehalt an α-Form. Man findet ihn meist um 70—80° herum. Ist die Substanz ganz trocken, was erst nach einigem Stehen im Vakuumexsiccator erreicht zu werden pflegt, so kann durch Decken mit Petroläther meist eine Steigerung des Schmelzpunktes erreicht werden. Auch Chloroform tut diesen Dienst, nur darf man nicht zu viel anwenden, weil

Digitized by Google

sich sonst zuviel löst. Die Steigerung des Schmelzpunktes ist wohl nur durch Herauslösen der beigemengten in Petroläther leicht löslichen α-Form zu erklären. Aber vollkommen ist die Wirkung nicht, namentlich, wenn das Präparat noch Spuren der hartnäckig zurückgehaltenen Feuchtigkeit enthält. Denn solche Präparate, deren Schmelzpunkt meist bei 83—84° liegt, enthalten noch ein wenig α-Form, wie man durch die Eisenchloridreaktion erkennen kann. Rein erhält man die β-Form durch Umkrystallisieren aus einer kleinen Menge heißen Benzols oder aus einem Gemisch von Chloroform und Petroläther. Man muß dabei vorsichtig verfahren, kleine Mengen nehmen und die filtrierten Lösungen rasch abkühlen, weil in dem Lösungsmittel in der Wärme ein Teil in die α-Form übergeht.

Versuch: 1 g gefällter, ausgewaschener und getrockneter β-Ester wurde mit der 5—8fachen Menge 60° warmen Benzols rasch digeriert, die Flüssigkeit von einem geringen Rest des Ungelösten abgegossen oder abgesaugt und durch Einstellen in kaltes Wasser zur Krystallisation gebracht. Es wurden so etwa 0,7 g der gereinigten β-Form erhalten.

Der β-Ester bildet kleine dreieckige Blättchen, die sich oft in charakteristischer Weise aneinanderlagern. Entweder tun sie das mit einer Spitze, wodurch in der Mitte eingeschnürte Gebilde entstehen, oder mit einer Seite, dann sehen die Kryställchen spindelförmig aus. Auf Ton abgepreßt, wird die Masse zu einem staubtrocknen, elektrischen Pulver. Der Schmelzpunkt liegt bei 91—93°, wird aber oft auch um mehrere Grade niedriger, selten um etwa 1° oder noch mehr höher gefunden.

0,1138 g gaben 0,2812 CO_2 und 0,0567 H_2O.
0,1568 g „ 0,3864 CO_2 „ 0,0810 H_2O.

	Ber. für $C_{10}H_{10}O_3$	Gef. I	Gef. II
C	67,4	67,4	67,2
H	5,6	5,5	5,6

Digitized by Google

In Alkohol, Methylalkohol, Essigester und Chloroform ist der Ester sehr leicht, in kaltem Benzol schwerer, in Petroläther sehr wenig löslich. Er ist im Vergleich mit der α-Form in Methylalkohol viel leichter, in Petroläther viel schwerer als diese löslich. In Wasser ist er merklich löslich (etwa 1:120), der α-Ester dagegen so gut wie unlöslich. Beim Stehen an der Luft tritt nach einigen Tagen eine allmählich fortschreitende Veränderung ein. Die Masse backt zusammen, der Schmelzpunkt wird weniger scharf und niedriger (Umwandlung in α-Form). Es tritt Eisenchloridreaktion auf und als Zeichen einer teilweisen Zersetzung macht sich ein scharfer Geruch nach Ameisensäure bemerklich. Im Exsiccator hält er sich länger.

Schon die um 80° schmelzenden Präparate geben keine deutliche Eisenchloridreaktion mehr, wenn man eine Probe in Alkohol kalt löst und einen Tropfen der gewöhnlichen, als Reagens benutzten braungelben Eisenchloridlösung hinzugibt. Wenn man aber eine sehr verdünnte, nur noch schwach gelbe Eisenchloridlösung verwendet, so erzeugt ein Tropfen immer noch die schöne, wenn auch wegen der hohen Verdünnung nicht mehr sehr intensive Blauviolettfärbung, welche die α-Form charakterisiert. Durch Zusatz stärkerer Eisenchloridlösung verschwindet diese Farbe, indem sie einem schwachen unrein grünlichen oder tintigen Farbenton Platz macht. Das aus Benzol umkrystallisierte, bei 91° bis 93° schmelzende Präparat gab auch mit der verdünnten Eisenchloridlösung keine Färbung mehr. Erst beim Stehen dieser Lösungen stellte sich allmählich die blauviolette Farbe ein. Nach dem Schmelzen ist die Eisenchloridreaktion die des α-Esters. Beim Destillieren geht die β-Form quantitativ in die α-Form über.

Additionsprodukt von Methylalkohol an den Formylphenylessigsäuremethylester.

Die Addition von Methylalkohol an den Formylphenylessigsäuremethylester kann einem Beobachter zu-

Digitized by Google

nächst leicht entgehen. Wiederholt wurden verdünnte, 2 Tage alte $^n/_{10}$-methylalkoholische Lösungen im trocknen Luftstrom bei gewöhnlicher Temperatur abgedunstet, ein Verfahren, das eine ziemlich lange Zeit in Anspruch nimmt. Es blieb meist nur die α-Form zurück. Als $^n/_5$-Lösungen verwendet und das Abdunsten in kleinen Mengen etwas schneller durchgeführt wurde[1]), wurden aber krystallinische Rückstände gewonnen, die im rohen Zustande auf Ton abgepreßt zwischen 60 und 70° (gewöhnlich 63 bis 65°) schmolzen und noch deutliche Eisenchloridreaktion gaben. Dies sind Mischungen von Methylalkoholat und α-Ester. Beim Umkrystallisieren aus Benzol erhält man farblose mikroskopische Nadeln von beträchtlich höherem Schmelzp. (80—90°). Die Analyse dieser Produkte liefert Zahlen, die zwischen denen für den freien Ester $C_{10}H_{10}O_3$ und für sein Methylalkoholat $C_{11}H_{14}O_4$ liegen, z. B.

I. 0,1694 g gaben 0,3850 CO_2 und 0,0951 H_2O.
II. 0,1478 g „ 0,3573 CO_2 „ 0,0868 H_2O.

	Ber. für		Get.	
	$C_{10}H_{10}O_3$	$C_{11}H_{14}O_4$	I	II
C	67,4	62,8	64,4	64,4
H	5,6	6,7	6,4	6,5

Nur einmal gelang es, auf diesem Wege ein Präparat mit den richtigen Werten für Kohlenstoff und Wasserstoff darzustellen.

0,1680 g gaben 0,3887 CO_2 und 0,1003 H_2O.

	Ber. für $C_{11}H_{14}O_4$	Gef.
C	62,8	63,1
H	6,7	6,7

Das Verfahren, welches einfach und sicher zum Ziele führt, ist folgendes. β-Ester wurde in der 3- bis 5fachen Menge reinen Methylalkohols kalt gelöst, die Lösung 24 Stunden sich selbst überlassen und dann in einer Eis-Kochsalzmischung abgekühlt. Es tritt eine reichliche Krystallisation ein. (Die Krystalle waren

[1]) Die Lösung wurde durch einen Tropftrichter tropfenweise in eine evakuierte Saugflasche eingeträufelt, so daß jedesmal sofort eine Krystallisation erfolgte.

Digitized by Google

klein und undeutlich.) Aus warmem Benzol in kleinen Mengen und rasch umkrystallisiert, bildet die Substanz farblose lange *Nadeln* vom Schmelzp. 89—92°. Der Schmelzpunkt konnte in einigen Fällen durch nochmaliges Umkrystallisieren bis auf etwa 96—97° gebracht werden. Zur Analyse kamen die direkt aus Methylalkohol erhaltenen Krystalle, nachdem sie auf Ton abgepreßt und *kurz* im Exsiccator getrocknet waren.

Sie erwiesen sich als das Methylalkoholat:

$$\begin{array}{l} CH < \begin{matrix} OH \\ OCH_3 \end{matrix} \\ | \\ CH.C_6H_5 \\ | \\ COOCH_3 \end{array}.$$

I. 0,1496 g gaben 0,3455 CO_2 und 0,0852 H_2O.
II. 0,1375 g „ 0,3186 CO_2 „ 0,0831 H_2O.

	Ber. für $C_{11}H_{14}O_4$	Gef. I	Gef. II
C	62,8	63,0	63,2
H	6,7	6,4	6,8

Die Substanz gibt direkt keine Eisenchloridreaktion, auch wenn man sehr verdünnte Eisenlösungen benutzt. Erst wenn man eine alkoholische Lösung einige Zeit (etwa $^1/_2$ Stunde) mit etwas Eisenchlorid stehen läßt, stellt sich allmählich Blauviolettfärbung ein. Kupferacetat gibt keinen Niederschlag, erst nach $^1/_2$ Stunde beginnt eine Krystallisation der gewöhnlichen Kupferverbindung, die sich langsam vermehrt.

Beim Stehen einer gewogenen Probe an der Luft verliert die Substanz rasch an Gewicht. Innerhalb eines Tages ist sie zu einem Öl zerflossen und zeigt die Eisenchloridreaktion. Die Gewichtsabnahme macht nicht Halt bei der für 1 Mol. Methylakohol berechneten Menge. Der Rückstand verhält sich wie α-Ester, den man an der Luft stehen läßt. (Vgl. unten die Versuche über die Flüchtigkeit.)

Die Geschwindigkeit der Anlagerung von Methylalkohol an die beiden Formen wurde auf zweierlei Weise verglichen.

Digitized by Google

Erster Versuch. Von beiden Formen wurden $^n/_5$-Lösungen in reinem Methylalkohol hergestellt und nach bestimmten Zeiten durch einen Tropftrichter in eine evakuierte Saugflasche eintropfen gelassen. Das Verdunsten geht hierbei sehr rasch vonstatten.

Nach *einstündigem* Stehen der Lösungen gab die Lösung des α-Ester diese Form ganz unverändert wieder, während aus der Lösung der β-Form schon das Anlagerungsprodukt erhalten wurde, das beim Umkrystallisieren aus Benzol die charakteristischen Nadeln lieferte.

Nach siebenstündigem Stehen hinterließ die Lösung des α-Esters bei gleicher Art des Abdunstens einen öligen Rückstand, der nach Zufügen von einer Spur Methylalkohol teilweise krystallisierte. Die Krystalle zeigten unter dem Mikroskop die Formen des unveränderten α-Esters. Beim Umkrystallisieren aus Benzol entstanden aber auch einige Nadeln des Anlagerungsproduktes, so daß der Rückstand als ein Gemisch von α-Form und Anlagerungsprodukt angesehen werden muß. Nach 22 Stunden war der Rückstand aus der Lösung der α-Form reines Anlagerungsprodukt.

Zweiter Versuch. Von reiner α- und β-Form wurden je 3,6 g mit 20 ccm Methylalkohol übergossen, wobei sich der β-Ester schon im Bruchteil einer Minute, der α-Ester viel langsamer löste. In einer geringeren Menge Methylalkohol löste sich der letztere überhaupt nicht vollständig. Nach einstündigem Stehen wurden beide Lösungen auf -20^0 abgekühlt. Aus der ersten Probe krystallisierte viel unveränderter α-Ester in großen rhombenförmigen Blättchen vom Schmelzp. 40—41°. Die zweite Probe ergab eine geringfügige Krystallisation des Methylalkoholates. Nachdem die Lösungen wieder Zimmertemperatur angenommen und abermals 2 Stunden gestanden hatten, wurde wieder auf -20^0 abgekühlt. Die Krystallisation von unverändertem α-Ester war immer noch reichlich. Aus der Lösung das β-Esters krystallisierten 0,2 g des Methylalkoholates in undeutlichen

Digitized by Google

kleinen Kryställchen, die beim Umkrystallisieren aus Benzol die charakteristische Nadelform zeigten und bei 92° schmolzen. Nach 7 Stunden war das Ergebnis ungefähr dasselbe: noch ziemlich viel unveränderter α-Ester aus der ersten, wenig Methylalkoholat aus der zweiten Probe. (Daß hier überhaupt nur wenig Additionsprodukt auskrystallisierte, lag an der starken Verdünnung der Lösung, die wegen der Schwerlöslichkeit des α-Esters gewählt werden mußte, weil Lösungen gleicher Konzentration verglichen werden sollten.) Erst nach 20 Stunden zeigte die Lösung des α-Esters beim Abkühlen neben den Krystallen der unveränderten Substanz auch solche des Anlagerungsproduktes.

Einfluß der Art des Ansäuerns der alkalischen Lösungen des Formylphenylessigsäuremethylesters auf die Konstitution der Niederschläge.

Je 10 g der Kaliumverbindung wurden in 20 bzw. 200 ccm Wasser kalt gelöst und zu diesen Lösungen, nachdem sie klar filtriert waren, unter Kühlung und Umrühren allmählich 100 ccm $^{n}/_{20}$-Schwefelsäure hinzugegeben, was etwa einem Viertel bis einem Fünftel der zur Zersetzung des Salzes nötigen Menge entspricht. Die Lösung reagierte dann noch schwach alkalisch, es hatte sich aber sowohl in der konzentrierten, wie in der verdünnteren Lösung ein weißer fester Niederschlag gebildet, der sich — trocken abgepreßt — durch die Eisenchloridreaktion und den Schmelzpunkt (38—40° im Rohzustand, 42—43° nach dem Umkrystallisieren aus Petroläther) als die reine *α-Form* erwies. Auch als die Filtrate nunmehr weiter in der gleichen Weise angesäuert wurden, bis deutlich saure Reaktion auftrat, fiel nur die *α-Form* aus.

Den gleichen Erfolg hatte das Einleiten von Kohlendioxyd in 10prozentige kalte Lösung der Natriumverbindung. Die anfänglich ölige Trübung krystallisierte bald und gab nach dem Trocknen auf Ton intensive Eisenchlorid-

Digitized by Google

reaktion und schmolz bei 40—41°, war also auch α-Form.

Anders war das Ergebnis bei plötzlicher Übersäuerung. Von denselben Präparaten der Kalium- oder der Natriumverbindung, wie sie bei vorstehenden Versuchen verwendet waren, wurden je 10 g in 90 ccm kaltem Wasser gelöst. Diese Lösungen wurden in etwa 200 ccm stark (auf — 10°) abgekühlte, 40—50prozentige Schwefelsäure einturbiniert. Es schieden sich farblose, feinkrystallinische Niederschläge ab, die erst durch nochmaliges Verreiben mit Wasser und scharfes Absaugen von Schwefelsäure befreit werden konnten. Nach dem Abpressen und raschen Trocknen im Vakuumexsiccator neben Phosphortpentoxyd schmolzen sie etwas wechselnd zwischen 75 und 85°. Sie zeigten in Alkohol mit der gewöhnlichen Eisenchloridlösung keine Färbung. Nach dem Umfällen aus Chloroform mit Petroläther erhöhte sich der Schmelzpunkt auf 91—93°. Es war also fast reine *β-Form* ausgefällt worden.

Eine Umlagerung der α- in die β-Form bei längerer Berührung mit verdünnter Schwefelsäure (also Erhöhung des Schmelzpunktes) trat bei keinem der betreffenden Versuche ein. Ebensowenig konnte eine solche Veränderung beobachtet werden, als die Niederschläge mit chlorwasserstoffhaltigem Chloroform oder Petroläther in Berührung gebracht wurden.

Wenn man α- in β-Form umlagern will, bleibt mithin als einziger Weg übrig, die erstere in Natronlauge kalt zu lösen und die filtrierte Lösung in stark gekühlte etwa 40prozentige H_2SO_4 einzuturbinieren wie oben.

Weitere Unterschiede im Verhalten der beiden Formen.

Flüchtigkeit. Gleiche gewogene Mengen der beiden Formen wurden in einem ausgepumpten Exsiccator über Schwefelsäure stehen gelassen. Der β-Ester hatte innerhalb 24 Stunden sein Gewicht beibehalten, der α-Ester aber hatte in der gleichen Zeit fast 17 Proz. verloren.

Digitized by Google

An der Luft aufbewahrt, nimmt der α-Ester während der ersten Tage nicht ab, später wird auch hier ein Gewichtsverlust bemerkbar, gleichzeitig wird er aber klebrig, um endlich zu einem gelblichen, zähflüssigen Öl zu zerfließen. Dabei tritt ein stechender Geruch nach Ameisensäure auf.

Salzbildung. In Natronlauge, ebenso wie in starker überschüssiger Sodalösung lösen sich beide Formen des Formylphenylessigsäuremethylesters gleich schnell auf, z. B. als je 0,2 g der beiden gepulverten Präparate mit je 6 ccm $^n/_4$-Natronlauge geschüttelt wurden. — Ein Unterschied besteht aber im Verhalten zu Kupferacetatlösung. Je 0,05 g der beiden Formen wurden mit 2 ccm Methylalkohol und sofort mit 15 Tropfen 5prozentiger Kupferacetatlösung versetzt. Bei dem α-Ester färbte sich die Lösung sofort grün und in Bruchteilen einer Sekunde fiel die Kupferverbindung aus. Bei der β-Form bleibt die Lösung zunächst blaugrün und erst nach etwa einer halben Stunde fing die Krystallisation an, um langsam weiter zu schreiten. Erst nach etwa 12 Stunden war dieselbe Menge wie bei der α-Form ausgeschieden. Besonders anffallend ist der Unterschied bei 0°.

Ähnlich ist es mit der Eisenchloridreaktion, d. h. mit der Bildung eines farbigen Ferrisalzes. Das Verhalten ist schon oben bei der Beschreibung der beiden Formen geschildert worden. Auch wenn man die beiden Formen ohne Anwendung eines Lösungsmittels mit wäßriger Eisenchloridlösung verreibt, bleibt der Unterschied bestehen.

Verhalten von Gemischen der beiden Formen.

Gleiche Mengen der α-Form (Schmelzp. 40°) und der β-Form (Schmelzp. 87°) wurden in einer eisgekühlten Glasschale lange und innig verrieben. Das völlig trockene Pulver erweichte im Schmelzröhrchen bei etwa 40° und schmolz völlig bei 71°. Auch am nächsten Tag verhielt es sich ungefähr ebenso. Nach dem Decken mit Petrol-

Digitized by Google

äther auf porösem Ton war der Schmelzpunkt auf 82 bis 83° gestiegen. Mischformen mit besonderem Schmelzpunkt entstehen also nicht.

Verhalten der Formylphenylessigsäuremethylester gegen Lösungsmittel.

Der α-Ester verändert sich nur in alkoholischen Medien. In Methylalkohol bildet er, wie oben mitgeteilt worden ist, langsam ein Additionsprodukt. Die wohl analog verlaufende Einwirkung von Äthylalkohol wurde nicht untersucht. In andern Lösungsmitteln bleibt er unverändert. So krystallisiert er aus Aceton, Methylal, Benzol, Petroläther beim Einengen unverändert aus.

Der *β-Ester* dagegen ist in Lösungen nicht beständig und geht allmählich in α-Ester über. Genauer wurde die Wirkung von Petroläther untersucht.

1. Versuch. 0,6 g β-Ester vom Schmelzp. 90—92° blieben mit 15 ccm Petroläther 6 Stunden stehen, während oft umgeschüttelt wurde. Es hatten sich 0,03 g gelöst. Der Schmelzpunkt des Rückstandes war auf etwa 94° gestiegen. Die Krystalle zeigten keine Eisenchloridreaktion. Es war also der größte Teil des β-Esters (95 Proz.) ungelöst und unverändert geblieben. Beim Verdunsten der Petrolätherlösung blieb reiner α-Ester zurück. Es war also alles, was in Lösung gegangen war, in die α-Form umgewandelt worden.

2. Versuch. 1 g β-Ester (Schmelzp. 89—90°) wurde mit 100 ccm Wasser bei gewöhnlicher Temperatur eine Stunde lang geschüttelt. Bis auf 0,15 g Rückstand war alles in Lösung gegangen. Dieser Rückstand war aber nach Schmelzp. (40—42°) und Eisenchloridreaktion α-Form. Das wäßrige Filtrat ließ beim Stehen weiteren α-Ester (Schmelzp. 39—41°) auskrystallisieren (im Laufe von 24 Stunden noch 0,05 g). Da der α-Ester beträchtlich schwerer in Wasser löslich ist als die β-Form, so ist diese Umwandlung leicht zu erklären. Es stellt sich zunächst durch Umwandlung der β-Form ein Gleichgewicht

Digitized by Google

her, bei dem so viel α-Form entsteht, daß die Wassermenge zur Lösung nicht mehr ausreicht und eine Krystallisation der α-Form erfolgt. Die Umwandlung ist aber unvollständig.

Verhalten der beiden Formen gegen fuchsinschweflige Säure.

1. Versuch. Je 0,05 g der α- und der β-Form wurden mit 6 ccm einer mit schwefliger Säure entfärbten 0,025prozentigen Lösung von Fuchsin und 4 ccm thiophenfreiem Benzol anhaltend geschüttelt. Dabei konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

Nach ½ Minute deutliche Blauviolettfärbung der wäßrigen Schicht bei β, keine Färbung bei α.
„ 5 Minuten ebenfalls noch keine Färbung bei α.
„ 14 „ starke Blauviolettfärbung bei β, eben merkbare Spur einer Färbung bei α.

2. Versuch. Wie beim ersten Versuch, nur wurde statt Benzol Methylalkohol hinzugefügt. Da homogene Lösungen vorlagen, wurde nicht geschüttelt.

	β	α
Nach ½ Minute	blaßrosa	farblos
„ 1½ Minuten	deutlich rotviolett (feste Partikelchen blau)	eben beginnende Färbung
„ 4 „	stark rotviolett	blaßrosa
„ 10 „	intensiv rotviolett	deutlich rotviolett
„ 30 „	dunkel blauviolett	stark rotviolett
„ 24 Stunden	waren beide Lösungen gleich.	

3. Versuch. Gleiche Mengen der α- und der β-Form wurden ohne organisches Lösungsmittel mit fuchsinschwefliger Säure geschüttelt.

	β	α
Nach einigen Sekunden	die festen Partikelchen sind blauviolett	keine Färbung
„ 1 Minute	feste Partikelchen stark blauviolett	keine Färbung
„ 3 Minuten	feste Partikelchen intensiv gefärbt, die Lösung beginnt sich zu färben	die festen Partikelchen zeigen die ersten Spuren von Färbung

Digitized by Google

	β	α
Nach 5 Minuten	unverändert	die festen Partikelchen blaß blauviolett
„ 12 „	feste Partikelchen dunkelblau, Lösung stark violett	feste Partikelchen hellblau, Lösung schwach rotviolett

Nach $1^1/_2$ Stunden war α stark gefärbt, aber immer noch deutlich schwächer als β. Nach 24 Stunden waren beide Proben gleich.

Bei einem weiteren Versuch wurde auch das Methylalkohol-Anlagerungsprodukt in seinem Verhalten zu fuchsinschwefliger Säure verglichen, indem die Anordnung des zweiten Versuches befolgt wurde. Dabei zeigte sich, daß die Färbung noch deutlich später eintrat als bei der α-Form.

Einwirkung von Phenylisocyanat auf die beiden Formen.

1 g des α-Formylphenylessigsäuremethylesters wurde im Röhrchen mit 0,7 g Phenylisocyanat vermischt, worauf sofort unter Erwärmung Verflüssigung eintrat. Nach 24 Stunden war der Inhalt des zugeschmolzenen Röhrchens zähflüssig, nach 2 Tagen begannen Krystalle zu entstehen und nach 14 Tagen war die ganze Masse erstarrt. Wendet man einen Überschuß von Phenylisocyanat an, so bleibt der Rohrinhalt zähflüssig. Das Reaktionsprodukt ließ sich aus Alkohol umkrystallisieren und wog dann 1,2 g (= 70 Proz. der theoretischen Menge). Es bildet lange farblose Nadeln vom Schmelzp. 133 bis 134°, zeigt keine Eisenchloridreaktion, riecht beim Erhitzen stechend nach Phenylisocyanat und ist nach der Analyse das erwartete Additionsprodukt — *der Carbanilsäureester des Oxymethylenphenylessigsäuremethylesters*

$C_6H_5.NH.CO.O.CH:C(C_6H_5).COOCH_3$.

0,1802 g gaben 0,4537 CO_2 und 0,0823 H_2O.
0,1620 g „ 6,7 ccm Stickgas bei 19° und 746 mm Druck.

	Ber. für $C_{17}H_{15}O_4N$	Gef.
C	68,7	68,7
H	5,0	5,1
N	4,7	4,7

Digitized by Google

Die Substanz ist besonders leicht löslich in Äther, Chloroform und in warmem Benzol. Die alkoholischen Krystallisationsmutterlaugen hinterlassen beim Eindampfen noch etwas freien α-Ester. Dies war nicht der Fall, wenn ein Überschuß von Phenylisocyanat (1 g statt 0,75) angewandt wurde. Die Reaktion war dann also vollständig.

Die Einwirkung von Phenylisocyanat auf den β-Ester, die genau in der gleichen Weise untersucht wurde, verläuft anders. Zunächst trat überhaupt keine sichtbare Veränderung ein. Nach zwei Tagen begannen die Krystalle der β-Form sich gelb zu färben und unterlagen einer sehr langsamen Umwandlung in eine zähflüssige Masse. Nach 14 Tagen wurde das Rohr geöffnet, wobei sich der stechende Geruch des Phenylisocyanats bemerkbar machte. Der Rohrinhalt wurde mit Benzol und Petroläther behandelt und gab $^1/_4$—$^1/_2$ g des Additionsproduktes. Die Mutterlauge hinterließ beim Abdunsten ein Öl, in dem der Eisenchloridreaktion nach noch unveränderter Formylphenylessigester war.

Anilin und Formylphenylessigsäuremethylester (*β-Anilido-α-phenylacrylsäuremethylester*),

$C_6H_5.NH.CH:C(C_6H_5).COOCH_3$.

Mischt man gleichmolekulare Mengen von Anilin und α-Formylphenylessigsäuremethylester, so entsteht eine gelbliche, durch Wasserausscheidung getrübte Flüssigkeit. Nach einigen Stunden Stehens wurde diese in wenig warmem Methylalkohol gelöst. Beim Abkühlen schied sich dann eine farblose Substanz aus, die aus wenig Methylalkohol und Petroläther in Nädelchen vom Schmelzp. 113—114° krystallisiert.

0,0923 g gaben 0,2574 CO_2 und 0,0516 H_2O.
0,1532 g „ 7,8 ccm Stickgas bei 23° u. 733 mm Druck.

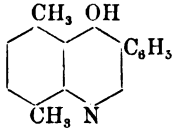
	Ber. für $C_{16}H_{15}O_2N$	Gef.
C	75,9	76,0
H	6,0	6,2
N	5,5	5,5

Digitized by Google

Die alkoholische Lösung färbt sich auf Zusatz von Eisenchlorid nach längerer Zeit rot[1]), mit fuchsinschwefliger Säure zuerst rot, dann später allmählich violett. Mit Kupferacetat tritt keine Reaktion ein. Beim Erhitzen auf 265° spaltet sich Methylalkohol ab und die gelblichbraune Schmelze erstarrt beim Abkühlen. Aus heißem Methylalkohol krystallisiert die Substanz in schwach gelblichen Nädelchen, die bei 255—257° schmelzen und identisch sind mit dem *3-Phenyl-4-oxychinolin*, welches Börner[2]) aus dem Formylphenylessigsäureäthylester erhalten hat.

p-Xylidin und Formylphenylessigsäuremethylester.

Vermischt man gleichmolekulare Mengen von Formylphenylessigsäuremethylester und p-Xylidin, so tritt nach kurzer Zeit unter Ansteigen der Temperatur Lösung und Trübung der Flüssigkeit infolge von Wasserabscheidung ein. Das dunkelbraune Öl zeigte keine Neigung zur Krystallisation. Beim Erhitzen entwichen Methylalkoholdämpfe. Nach dieser Reaktion erstarrte die Masse beim Erkalten und konnte aus siedendem Alkohol umkrystallisiert werden. Nach weiterer Reinigung mit Hilfe von Essigester als Lösungsmittel wurden gelblich-weiße Nadeln vom Schmelzp. 254—256° erhalten. Die Substanz ist in Chloroform ziemlich leicht, in Benzol und und Äther schwer löslich. Sie ist nach ihrer Entstehung als *4-Oxy-5,8-dimethyl-3-phenylchinolin*



anzusehen.

0,1332 g gaben 0,3993 CO_2 und 0,0749 H_2O.
0,0990 g „ 5,0 ccm Stickgas bei 21° und 750 mm Druck.

[1]) Analog verhält sich der Anilidoacrylsäureester von H. v. Pechmann, Ber. d. d. chem. Ges. **25**, 1051 (1892).

[2]) Diss. Würzburg, 1899, S. 38 u. 43.

Digitized by Google

	Ber. für $C_{17}H_{15}ON$	Gef.
C	81,9	81,8
H	6,0	6,3
N	5,6	5,7

Dieselbe Substanz entsteht bei gleicher Behandlung auch aus dem Formylphenylessigsäure*äthyl*ester.

Einwirkung von Phenylhydrazin auf den Formylphenylessigsäuremethylester.

Die Einwirkung von Phenylhydrazin geht ebenso vor sich, wie es beim Äthylester[1]) beschrieben wurde. 3 g des Methylesters wurden in der sechsfachen Menge absoluten Alkohols kalt gelöst und unter Eiskühlung die berechnete Menge (1.8 g) Phenylhydrazin hinzugegeben. Nach einigen Stunden war das *Phenylhydrazon* des *Formylphenylessigsäuremethylesters*

$$C_6H_5.N_2H:CH.CH(C_6H_5)$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad COOCH_3$$

in großen gelblichen Krystallen von rhombischem Umriß auskrystallisiert. Die Ausbeute erreichte etwa 60 bis 65 Proz. der theoretischen Menge. Durch Umkrystallisieren aus warmem Alkohol erhält man derbe, etwas bräunlich gefärbte Prismen vom Schmelzp. 116—117°. Die Substanz ist in den organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme des Ligroins leicht löslich.

0,0991 g gaben 0,2602 CO_2 und 0,0525 H_2O.
0,1007 g „ 9,3 ccm Stickgas bei 15° und 742 mm Druck.

	Ber. für $C_{18}H_{16}O_2N_2$	Gef.
C	71,7	71,6
H	6,0	5,9
N	10,4	10,5

In konzentrierter Schwefelsäure löst sich das Phenylhydrazon mit violettroter Farbe auf, auf Zusatz von einem Tropfen Eisenchloridlösung oder einer Spur Kaliumbichromat schlägt die Farbe in ein unreines Braun um.

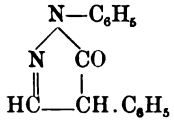
Aus der alkoholischen Mutterlauge krystallisierte nach dem Verdunsten eines Teils des Alkohols das

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 28, 773 (1895).

Digitized by Google

Phenylhydrazid der Formylphenylessigsäure $C_6H_5.NH.NH.CO.CH(C_6H_5).CHO$ in gelben Nadeln, identisch mit dem aus dem Äthylester früher[1]) erhaltenen Nebenprodukt.

Das Phenylhydrazon spaltet beim Erhitzen auf 180° Methylalkohol ab und geht in das gleichfalls aus dem Äthylester schon früher dargestellte 1,4-Diphenylpyrazolon vom Schmelzp. 195—196°



über.

Einwirkung von Diphenylhydrazin.

2 g des Formylphenylessigsäuremethylesters wurden in 60 ccm Methylalkohol gelöst und mit einer etwa 15prozentigen Lösung von 2,1 g reinem Diphenylhydrazin in der Kälte versetzt. Nach einigen Stunden waren feine farblose Nädelchen in einer Menge von mehr als 70 Proz. der Theorie auskrystallisiert. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Methylalkohol schmolzen sie bei 86—87°. Sie sind in den organischen Lösungsmitteln leicht löslich und können auch aus warmem Petroläther umkrystallisiert werden. Die Substanz ist das *Diphenylhydrazon* des *Formylphenylessigsäuremethylesters* $(C_6H_5)_2N.N:CH.CH(C_6H_5).COOCH_3$.

0,1372 g gaben 0,3842 CO_2 und 0,0689 H_2O.
0,0888 g „ 6,4 ccm Stickgas bei 17° und 742 mm Druck.

	Ber. für $C_{22}H_{20}O_2N_2$	Gef.
C	76,7	76,4
H	5,8	5,6
N	8,1	8,2

In konzentrierter Schwefelsäure löst sich die Verbindung mit gelber, allmählich dunkler werdender Farbe. Auf Zusatz eines Tropfens Eisenchloridlösung wird sie violett. Kaliumbichromat bewirkt keine Änderung.

---

[1]) a. a O. S. 774.

Digitized by Google

Einwirkung von Semicarbazid.

2 g Natriumformylphenylessigsäuremethylester wurden in wäßriger Lösung mit Semicarbazidchlorhydrat versetzt. Die entstandene Trübung wurde durch Zusatz von etwas Alkohol in Lösung gebracht. Nach kurzer Zeit fiel dann ein farbloser krystallinischer Niederschlag, der aus Wasser umkrystallisiert wurde. Der Schmelzpunkt liegt bei 159—160°. Die Substanz ist das *Semicarbazon* des *Formylphenylessigsäuremethylesters* $NH_2.CO.NH.N:CH.CH(C_6H_5).COOCH_3$.

0,1045 g gaben 0,2149 CO_2 und 0,0541 H_2O.
0,0924 g „ 14,4 ccm Stickgas bei 16° und 753 mm Druck.

	Ber. für $C_{11}H_{13}O_3N_3$	Gef.
C	56,2	56,1
H	5,5	5,8
N	17,9	18,0

In Benzol, Alkohol, Chloroform und heißem Wasser ist die Verbindung leicht, in Äther schwer löslich.

(Geschlossen den 14. November 1916.)

Digitized by Google

[Mitteilungen aus den chemischen Instituten der Universitäten Greifswald und Marburg.]

Beiträge zur Spektrochemie der Benzolderivate.

1. Ester von Zimtsäuren.
2. Oxystyrole und deren Äther;

von *K. v. Auwers.*

(Eingelaufen am 1. April 1916.)

Im Laufe von Untersuchungen, die den Einfluß der Ringbildung auf das spektrochemische Verhalten organischer Verbindungen genauer feststellen sollten, wurden Beobachtungen gemacht, die ein eingehenderes Studium bestimmter Körpergruppen wünschenswert erscheinen ließen. So führte die spektrochemische Untersuchung der Ester von *Cumarilsäuren*, deren Ergebnisse vor kurzem hier mitgeteilt wurden[1]), dazu, die Ester ähnlich gebauter *Zimtsäuren* darzustellen und mit jenen Substanzen optisch zu vergleichen. In ähnlicher Weise sollten gewisse *Styrolderivate* zum Vergleich mit *Cumaronen* und *Cumaranonen* dienen.

Gleichzeitig bot sich hierbei eine Gelegenheit zu prüfen, wie weit spektrochemische Gesetzmäßigkeiten, die an einfacheren aromatischen Verbindungen festgestellt worden waren[2]), auch bei diesen Verbindungen von teilweise verwickelterem Bau Gültigkeit besitzen. Nur diese Frage soll zunächst im folgenden erörtert werden, während der Vergleich dieser monocyclischen Körper mit den bicyclischen Cumaron- und Cumarilsäurederivaten im Zusammenhang mit anderen Beobachtungen demnächst gebracht werden soll.

[1]) Diese Annalen **408**, 268, 277 (1915).

[2]) Vgl. a. a. O. S. 214 ff.

Digitized by Google

1. Ester von Zimtsäuren.

Die meisten der untersuchten Verbindungen, darunter eine Reihe noch nicht bekannter Substanzen, wurden für die Zwecke dieser Arbeit teils im Greifswalder, teils im Marburger Institut dargestellt. Die nötigen Angaben über Gewinnung und Eigenschaften dieser Körper finden sich im experimentellen Teil.

Wesentlich gefördert wurde die Untersuchung durch das liebenswürdige Entgegenkommen von Hrn. Stoermer, der *sieben* mit besonderer Sorgfalt gereinigte Präparate zur Verfügung stellte, wofür ich aufrichtigen Dank sage.

Für die Vergleichung der verschiedenen Verbindungen benutze ich im folgenden, wie früher, nur die „*spezifischen Exaltationen*" als die typischen und charakteristischsten spektrochemischen Werte. Einige ältere Bestimmungen von Perkin sen.[1]) an Cumar- und Cumarinsäurederivaten sind nicht berücksichtigt worden, da sich aus ihnen zum Teil unmögliche Werte berechnen. Im übrigen sind, wenn mehrere Beobachtungen für eine Verbindung vorlagen, entweder die Mittelwerte oder die zuverlässigsten Zahlen in die nebenstehenden Tabellen eingesetzt worden.

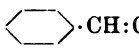
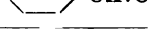
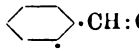
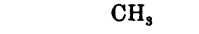
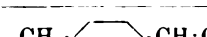
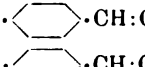
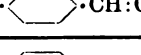
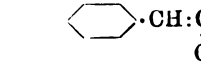
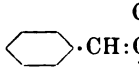
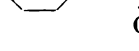
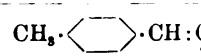
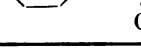
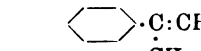
Die Zahlen der Tabelle lassen deutlich erkennen, daß *Alkyle* je nach ihrer Stellung in bekannter Weise das spektrochemische Verhalten der Stammsubstanzen verschiedenartig beeinflussen. In der *Seitenkette* spielen sie, ebenso wie bei einfacher gebauten Substanzen, die Rolle störender Substituenten und drücken demgemäß die Exaltationen der optischen Konstanten herab, wie dies für einzelne dieser Verbindungen bereits früher nachgewiesen wurde.[2]) Daß dabei *Äthyl* in manchen Fällen etwas stärker wirkt als *Methyl*, entspricht gleich-

[1]) Journ. chem. Soc. 39, 410ff. (1881).

[2]) Auwers u. Eisenlohr, Journ. pr. Chem. [2] 84, 103ff. (1911).

Digitized by Google

I. Methylderivate.

Nr.	Formel	$E\Sigma_a$	$E\Sigma_D$	$E\Sigma_\beta - \Sigma_a$	$E\Sigma_\gamma - \Sigma_a$
1.		+1,94	+2,08	+ 95 %	+108 %
2.		+1,94	+2,09	+ 93	+105
3.		+1,65	+1,77	+ 91 %	+103 %
4.		+2,50	+2,70	+119 %	—
5.		+2,20	+2,37	+112	+128 %
6.		+1,60	+1,72	+ 72 %	+ 81 %
7.		+1,33	+1,44	+ 68	+ 76
8.		+1,77	+1,92	+ 93 %	+103 %
9.		+1,36	+1,45	+ 68 %	+ 77 %
10.		+1,22	+1,30	+ 57	+ 64
11.		+1,80	+1,94	+ 84 %	—
12.		+0,50	+0,55	+ 28 %	—
13.		+0,72	+0,74	+ 31 %	+ 34 %

falls früheren Beobachtungen.[1])[2]) Ob die Störung in der α- oder in der β-Stellung erfolgt, bedingt nur einen

[1]) Auwers, Ber. d. d. chem. Ges. **45**, 2764 (1912).

[2]) Die nach der Lorenz-Lorentzschen Formel berechneten Werte der Molrefraktion nehmen mit steigender Temperatur etwas

Digitized by Google

mäßigen Unterschied, wenn auch der deprimierende Einfluß im zweiten Falle etwas kräftiger ist.

Sehr auffallend erscheint dagegen die gewaltige Verstärkung der Depression, die durch den Zutritt eines *zweiten* störenden Substituenten hervorgerufen wird. Im *α,β-Dimethylzimtsäureäthylester* (Nr. 12) und dessen *para-Methylderivat* (Nr. 13) sind nämlich die spezifischen Exaltationen auf den dritten bis vierten Teil von denen der Stammsubstanzen herabgesunken. Eine Summierung der Wirkung störender Substituenten findet zwar regelmäßig statt, aber doch kaum in so aus gesprochenem Maße. Nur beim Übergang vom Sorbinsäureester zum Ester der *β,δ-Dimethylsorbinsäure,*

$$CH_3.\underset{CH_3}{C}:CH.\underset{CH_3}{C}:CH.CO_2H\ ,$$

ist ähnliches beobachtet und als merkwürdiger Ausnahmefall hervorgehoben worden.[1]) Es muß jedoch bemerkt werden, daß die Formeln der beiden dimethylierten Säuren nur auf Grund ihrer Bildungsweisen nach naheliegenden Analogien aufgestellt, nicht aber durch besondere Versuche bewiesen worden sind. Um volle Sicherheit zu gewinnen, wird es nötig sein, diese Lücke auszufüllen, zumal über die *β,δ*-Dimethylsorbinsäure auch andere Beobachtungen vorliegen, die mit der angenommenen Konstitution schwer vereinbar sind.[2])

Daß *kernständiges* Methyl in *para-Stellung* zur ungesättigten Seitenkette allgemein die Exaltationen steigert, wird durch weitere Beispiele der Tabelle erwiesen. Man vergleiche dazu Nr. 1 und 2 mit 4 und 5, Nr. 6 mit 8,

---

zu. Es müßten daher an den Werten von $E\Sigma_\alpha$ und $E\Sigma_D$ für die Körper Nr. 4, 9 und 11, die bei höherer Temperatur untersucht werden mußten, kleine Korrekturen angebracht werden, um sie streng vergleichbar mit den übrigen zu machen. Da diese aber in den vorliegenden Fällen nur etwa 0,1—0,2 betragen würden, ist davon abgesehen worden.

[1]) Auwers u. Eisenlohr, a. a. O. S. 93.

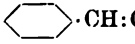
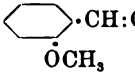
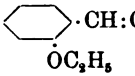
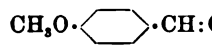
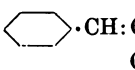
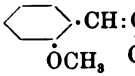
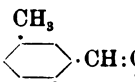
[2]) Rupe, diese Annalen **369**, 367 (1909).

Digitized by Google

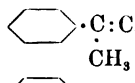
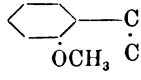
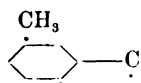
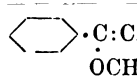
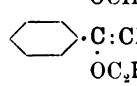
Nr. 9 mit 11 und Nr. 12 mit 13. Man erkennt dabei, daß der *para*-Substituent die Wirkung einer einfachen Störung der Konjugation annähernd aufzuheben vermag, denn die Exaltationen der Körper Nr. 8 und 11 bleiben verhältnismäßig wenig hinter denen der unsubstituierten Zimtsäureester zurück.

Umgekehrt, doch nicht so kräftig, wirkt *ortho-ständiges* Methyl, das die Dispersion unverändert läßt, aber den Überschuß im Brechungsvermögen etwas verringert. Das stimmt mit den Beobachtungen überein, die an Substanzen wie o-Methylbenzaldehyd und o-Methylacetophenon gemacht worden sind; nur sind bei diesen weniger stark exaltierten Verbindungen die Abweichungen so klein, daß sie innerhalb der Fehlergrenzen der Beobachtungen liegen.

II. Methoxyderivate.

Nr.	Formel	E Σ_α	E Σ_D	E $\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha$	E $\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha$
1.		+1,94	+2,08	+ 95 %	+108 %
2.		+2,12	+2,31	+137	+163
3.		+2,14	+2,33	+139	+162
4.		+2,63	+2,83	+156	—
5.		+1,60	+1,72	+ 72 %	+ 81 %
6.		+1,52	+1,64	+ 98	—
7.		+1,57	+1,69	+ 97	—

Digitized by Google

Nr.	Formel	$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_D$	$E\Sigma_\beta-\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_\gamma-\Sigma_\alpha$
8.		+1,36	+1,45	+ 68 %	+ 77 %
9.		+1,11	+1,24	+ 66	+ 70
10.		+1,16	+1,26	+ 62	+ 70
11.		+1,19	+1,27	+ 58 %	+ 66 %
12.		+1,19	+1,27	+ 58	+ 64

Die früheren Untersuchungen über die Spektrochemie der Benzolderivate hatten ergeben, daß ein Methoxyl im allgemeinen einen stärkeren optischen Einfluß ausübt als ein Methyl, denn es steigert nicht nur als *para*-Substituent die Exaltationen kräftiger als Methyl, sondern ist auch in *ortho*- und *meta*-Stellung wirksam.

Bei den methoxylierten Zimtsäureestern liegen die Verhältnisse nicht so einfach, vielmehr verhalten sich diese Verbindungen verschieden, je nachdem sie in der Seitenkette ein α- oder ein β-ständiges Methyl enthalten, oder dieser Substituent in der Seitenkette fehlt.

Im ersten Falle gelten die bei einfacheren aromatischen Substanzen beobachteten Regelmäßigkeiten, denn bei den Estern des Methyl- und des Äthyläthers der o-Cumarsäure (Nr. 2 und 3) findet man etwas höhere spezifische Refraktionen und erheblich kräftigere Exaltationen des Zerstreuungsvermögens als bei den Stammsubstanzen. Der Regel entspricht auch, daß die Steigerung beider Konstanten in der *para*-Verbindung (Nr. 4) noch bedeutender ist.[1])

[1]) Vgl. jedoch Anmerkung 2 auf S. 255.

Digitized by Google

Dagegen vermag ein *ortho*-ständiges Methoxyl im α-Methylzimsäureester nur noch die Exaltation der Dispersion zu erhöhen, während es den in der Stammsubstanz vorhandenen Überschuß der spezifischen Refraktion unverändert läßt (Nr. 5 und 6). Daß dies nicht etwa auf mangelnde Reinheit oder Fehler der Bestimmungen zurückzuführen ist, zeigt das Beispiel des homologen Körpers Nr. 7, dessen Konstanten mit denen von Nr. 6 übereinstimmen, wie es bei der Wirkungslosigkeit *meta*-ständigen Methyls zu erwarten war.

Bei der dritten Gruppe, den Abkömmlingen der β-Methylzimtsäure, ist von einem exaltationssteigernden Einfluß des *ortho*-ständigen Methoxyls überhaupt nicht mehr die Rede; ja, die Exaltationen sind sogar ein wenig niedriger als bei der Stammsubstanz (Nr. 8 und 9). Auch hier stellte man, um jeden Zweifel auszuschließen, ein Homologes (Nr. 10) dar, dessen Konstanten die gefundene Tatsache durchaus bestätigen.

Die hier besprochenen Verschiedenheiten waren auf Grund der bisherigen spektrochemischen Beobachtungen nicht vorauszusehen und lassen sich nicht ohne weiteres mit anderen Beobachtungen in Einklang bringen. Bei den Styrolderivaten (vgl. unten) wird nochmals auf sie zurückzukommen sein.

Da ein *freies Hydroxyl* die spektrochemischen Exaltationen in der Regel sehr viel mehr steigert als ein Alkoxyl, wäre es erwünscht gewesen, zum Vergleich auch Ester der *freien o-Cumarsäure* und deren in der Seitenkette methylierten Abkömmlinge optisch untersuchen zu können. Leider haben die bekannten o-Cumarsäureester unbequem hohe Schmelzpunkte und auch der neu dargestellte *Propylester* schmilzt höher, bei 71—72°, als man gehofft hatte. Versuche mit diesen Körpern sind daher vorläufig zurückgestellt worden.

Über die beiden letzten Körper der Tabelle, die Ester der *β-Methoxy-* und *β-Äthoxyzimtsäure*, ist wenig zu bemerken. Sie schließen sich in ihrem spektrochemischen

Digitized by Google

Verhalten eng an die früher besprochenen *α-Alkoxystyrole*[1]) an, indem ihr Methoxyl und Äthoxyl als störender Substituent einer Konjugation ungefähr wie ein Methyl oder Äthyl wirkt. Man braucht ihre Konstanten nur mit den Zahlen der Verbindung Nr. 8 zu vergleichen. Im übrigen bieten die beiden Körper wieder ein gutes Beispiel dafür, wie genau auch bei komplizierteren Verbindungen die spektrochemischen Werte übereinstimmen, wenn die Körper gleichartig gebaut sind.

III. Stereoisomere Zimtsäureester.

Unter den von Hrn. Stoermer übersandten Verbindungen befanden sich auch einige *allo*-Derivate. Das eine Präparat, der *allo*-p-Methylzimtsäuremethylester, trübte sich während der optischen Untersuchung aus unbekannten Gründen stark und lieferte zweifelhafte Werte. Auf diese Substanz mußte daher leider vorläufig verzichtet werden, da eine erneute Reinigung bei der kleinen zur Verfügung stehenden Menge nicht möglich war. Die Untersuchung der übrigen drei Präparate bot keine Schwierigkeiten.

Mit den drei bereits früher optisch untersuchten Paaren stereoisomerer Zimtsäureester[2]) ist die Zahl dieser Paare nunmehr auf sechs gestiegen, deren spezifische Exaltationen in der nebenstehenden Tabelle zusammengestellt sind.

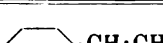
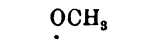
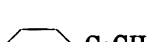
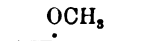
Die Tabelle bestätigt hinsichtlich des Verhältnisses zwischen stabilen und labilen Isomeren *qualitativ* das, was man seit den Untersuchungen von Brühl und den ergänzenden Mitteilungen von Roth und Stoermer wußte. In *quantitativer* Beziehung sei darauf hingewiesen, daß im allgemeinen das prozentuale Verhältnis der Exaltationen bei den verschiedenen stereoisomeren Paaren ungefähr gleich ist, denn in roher Annäherung

[1]) Auwers, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 3514 (1911).

[2]) Vgl. Roth u. Stoermer, Ber. d. d. chem. Ges. **46**, 280 (1913).

Digitized by Google

Tabelle III.

Nr.	Formel		$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_D$	$E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha$	$E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha$
1		stabil	+1,94	+2,08	+ 95 %	+108 %
1 a		labil	+1,43	+1,52	+ 67	+ 76
2		stabil	+1,94	+2,09	+ 93 %	+105 %
2 a		labil	+1,36	+1,45	+ 63	+ 72
3		stabil	+2,12	+2,31	+137 %	+163 %
3 a		labil	+1,39	+1,51	+ 86	— [1]
4		stabil	+2,14	+2,33	+139 %	+162 %
4 a		labil	+1,50	+1,62	+ 91	—
5		stabil	+1,36	+1,45	+ 68 %	+ 77 %
5 a		labil	+0,92	+0,94	+ 36	+ 40
6		stabil	+1,11	+1,24	+ 66 %	+ 70 %
6 a		labil	+0,90	+0,96	+ 40	+ 45

sind bei den *allo*-Formen die Exaltationen der Refraktion um ein Viertel und die der Dispersion um ein Drittel kleiner als bei den stabilen Isomeren. Doch ist dies keine feste Regel, wie namentlich das letzte Paar zeigt, dessen Refraktionen sich auffallend wenig voneinander unterscheiden.

Bemerkenswerter erscheint die Tatsache, daß die Einflüsse der Substituenten nach Art und Stellung sich bei den *allo*-Formen in genau der gleichen Weise geltend machen wie bei den gewöhnlichen Estern; sogar die oben besprochene eigentümliche Erscheinung, daß ein *ortho*-ständiges Methoxyl das spektrochemische Verhalten des

[1]) Für den Methylester mußte bei der *allo*-Form der *Äthylester* eingesetzt werden, doch kann dies nur einen geringen Unterschied bedingen.

Digitized by Google

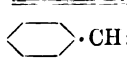
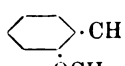
β-Methylzimtsäureesters im wesentlichen unverändert läßt, kehrt bei der *allo*-Verbindung wieder.

IV. Verschiedene Verbindungen.

Wie aus den im vorstehenden skizzierten Versuchen hervorgeht, gelten, wenn man von der Anomalie gewisser o-Methoxyverbindungen absieht, auf dem Gebiete der Zimtsäureester im allgemeinen dieselben spektrochemischen Regeln, die aus den Beobachtungen an einfacheren Vertretern aliphatischer und aromatischer Körperklassen abgeleitet worden sind. Vermutlich wird dies auch für die meisten anderen Gruppen von Benzolderivaten zutreffen, so lange es sich nicht um Körper von ungewöhnlichem Bau handelt.

Es genüge zum Belege hierfür als Stichproben je ein Beispiel aus zwei anderen Klassen von Verbindungen anzuführen.

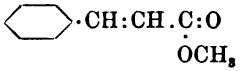
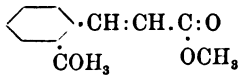
In einer früheren Arbeit[1]) wurde gezeigt, daß Substituenten, die in die *Seitenkette* des *Benzalacetons* eintreten, dessen spektrochemische Konstanten in der zu erwartenden Weise verändern. Um den Einfluß von Kernsubstituenten in einem Falle zu prüfen, habe ich den *Methyläther* des *Methyl-o-cumarketons* optisch untersucht. Die spezifischen Exaltationen beider Körper sowie des analogen Paares von Zimtsäureestern folgen hier.[2])

Formel	$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_D$	$E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha$
	+ 2,62	+ 2,81	+ 118%
	+ 2,88	+ 3,14	+ 172%

[1]) Auwers, Ber. d. d. chem. Ges. **45**, 2764 (1912).

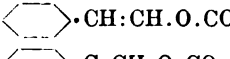
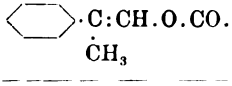
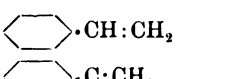
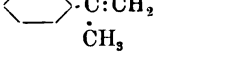
[2]) Die Werte von $E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha$ konnten für die beiden Ketone nicht bestimmt werden und sind daher hier auch für die Ester weggelassen worden.

Digitized by Google

Formel	$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_D$	$E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha$
	+ 1,94	+ 2,08	+ 95 %
	+ 2,12	+ 2,31	+ 137 %

Wie man sieht, ist die Analogie vollkommen. Denn in beiden Fällen übt die *ortho*-ständige Methoxylgruppe die für sie charakteristische Wirkung aus: eine *kleine* Erhöhung des Überschusses der Refraktion und eine *große* Steigerung des Zerstreuungsvermögens, die beidemal etwa 45 Proz. beträgt.

Als zweites Beispiel wähle ich das *Phenylvinylacetat* und dessen *α-Methylderivat.* Der erstere Körper ist bereits vor längerer Zeit optisch untersucht worden[1]), der zweite wurde später für diesen Zweck dargestellt. Zum Vergleich seien die Konstanten des einfachsten Styrols und des α-Methylstyrols beigefügt.

Formel	$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_D$	$E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha$[2])
	+ 1,41	+ 1,50	+ 69 %
	+ 1,01	+ 1,08	+ 50 %
	+ 1,10	+ 1,13	+ 45 %
	+ 0,62	+ 0,68	+ 32 %

Auch hier ist die Wirkung des eingetretenen Substituenten bei der einfachen wie bei der komplizierteren

[1]) Auwers und Eisenlohr, Journ. prakt. Chem. [2] **82**, 100 (1910).

[2]) Ich lasse die Werte von $E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha$ fort, da diese Konstante bei dem Phenylvinylacetat allem Anschein nach nicht richtig bestimmt worden ist.

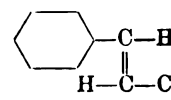
Digitized by Google

Verbindung gleich, und zwar wiederum nicht nur qualitativ, sondern auch annähernd quantitativ. Denn das „störende“ Methyl setzt sämtliche Exaltationswerte der beiden Stammkörper auf etwa zwei Drittel ihres Betrages herab.

Diese Beispiele ließen sich beliebig vermehren, doch erschien es vorläufig unnötig, die systematischen Untersuchungen nach dieser Richtung weiter auszudehnen, da man nicht voraussetzen darf, dabei wesentlich Neues zu finden. Im allgemeinen werden die bisher aufgefundenen Regelmäßigkeiten genügen, um das spektrochemische Verhalten vieler Arten von Benzolderivaten vorauszusagen, wobei freilich der Grad von Sicherheit verschieden ist. Damit soll selbstverständlich nicht gesagt sein, daß auf diesem Gebiet, ganz abgesehen von den stickstoffhaltigen Verbindungen, nichts mehr zu tun bliebe. Im Gegenteil wird man bestimmt erwarten dürfen, bald hier, bald da auf größere oder kleinere Abweichungen von den aufgestellten Regeln zu stoßen, und dies wird dann Anlaß zu weiteren Forschungen bieten. Ein Beispiel hierfür bringt die unten folgende Untersuchung über *Oxystyrole*.

Bei der Darstellung und Bearbeitung des Materials bin ich von verschiedenen Seiten unterstützt worden; bei weitem das meiste hat hierbei aber Herr Dr. F. Krollpfeiffer geleistet, dem ich für seine tatkräftige und gewandte Hilfe herzlichen Dank sage.

Experimentelles.

Zimtsäureäthylester,  , 176,10.

Die folgenden neuen Bestimmungen wurden mir von Herrn W. A. Roth freundlichst zur Verfügung gestellt.

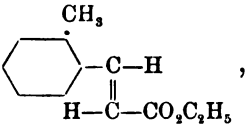
Siedep.$_{15}$ = 144,0°. — $d_4^{16,8}$ = 1,0519. — d_4^{20} = 1,049. — n_α = 1,55355, n_D = 1,56118, n_β = 1,58223. n_γ = 1,60250 bei 16,8°. — n_D^{20} = 1,5597.

Digitized by Google

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{11}H_{12}O^{\cdot}O''\digamma_4$	50,22	50,58	1,17	1,87
Gef.	53.62	54,23	2,27	3,84
EM	+ 3,40	+ 3,65	+ 1,10	+ 1,97
$E\Sigma$	**+ 1,93**	**+ 2,07**	**+ 94 %**	**+ 105 %**

Die gefundenen Werte decken sich beinahe vollkommen mit den älteren Brühlschen Beobachtungen.[1])

o-Methylzimtsäure-äthylester,



, 190,11.

Die Substanz wurde nach dem Claisenschen Verfahren aus o-Toluylaldehyd, Essigester und Natrium dargestellt. Bei der Rektifikation des Rohproduktes im Vakuum ging unter einem Druck von 12 mm zunächst ein mäßig großer Vorlauf über, der bis 140° aufgefangen wurde. Dann stieg das Thermometer rasch auf 146°, worauf die Hauptmenge bei 146—147° überdestillierte.

Zur weiteren Reinigung verseifte man den Ester, krystallisierte die Säure zweimal aus Alkohol um, bis der Schmelzpunkt bei 174—175° konstant geworden war — Kröber[2]) und Young[3]) fanden ihn bei 169° — und verwandelte dann die Säure durch Behandlung mit absolutem Alkohol und Schwefelsäure in den Ester zurück. Das so gewonnene Produkt siedete unter 12 mm Druck konstant bei 148,4°.

$d_4^{16,4} = 1{,}0427$; daraus $d_4^{16,3} = 1{,}0428$. — $d_4^{20} = 1{,}039$. — $n_\alpha = 1{,}54852$, $n_D = 1{,}55552$, $n_\beta = 1{,}57593$, $n_\gamma = 1{,}59533$(?) bei 16,3°. — $n_D^{20} = 1{,}5539$.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{12}H_{14}O^{\cdot}O''\digamma_4$	54,82	55,20	1,24	1,98
Gef.	57,95	58,56	2,37	4,02 (?)
EM	+ 3,13	+ 3,36	+ 1,13	+ 2,04 (?)
$E\Sigma$	**+ 1,65**	**+ 1,77**	**+ 91 %**	**+ 103 % (?)**[4])

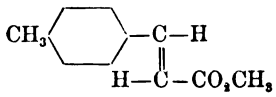
[1]) Vgl. Journ. prakt Chem. [2] **84**, 84 (1911).

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 1029 (1890).

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **25**, 2103 (1892).

[4]) Die Linie H_γ war nicht mit Sicherheit zu erkennen.

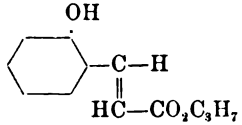
Digitized by Google

p-Methylzimtsäure-methylester,  . 176,10.

Präparat von Herrn Stoermer.

Siedep.$_{32}$ = 164—165°. — Schmelzp. = 57—58°. — $d_4^{5,9}$ = 1,0270; daraus $d_4^{5,6}$ = 1,0273. — n_α = 1,54983, n_D = 1,55807, n_β = 1,58130 (?) bei 56,6°.[1])

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$
Ber. für $C_{11}H_{12}O^{<}O''_{=}$	50,22	50,58	1,17
Gef.	54,64	55,32	2,56?
EM	+ 4,42	+ 4,74	+ 1,39?
EΣ	+ 2,50	+ 2,70	+ 119%?

o-Cumarsäurepropylester,  .

Ester der Cumarsäure können nach den Versuchen von Fries und Klostermann[2]), sowie von Biilmann[3]) aus Cumarin und Natriumalkylaten gewonnen werden. Im vorliegenden Fall fanden wir es zweckmäßiger vom Silbersalz der o-Cumarsäure auszugehen, das aus einer mit halogenfreiem Alkali oder Ammoniak genau neutralisierten Lösung auf Zusatz von Silbernitrat als hellgelber, sich bald dunkler färbender Niederschlag ausfiel.

14 g trocknes Salz wurden mit etwa 80 ccm absolutem Äther und 9,5 g Propyljodid 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Verdunsten des Äthers im Vakuum bei 30—40° hinterblieb ein schwach gelb gefärbtes Öl, das bald völlig erstarrte. Aus viel Benzin ließ sich der Körper umkrystallisieren, wobei eine kleine Menge o-Cumarsäure ungelöst blieb. Da die Substanz noch eine gelbliche Farbe besaß, wurde sie längere Zeit in Benzin mit Tierkohle gekocht. Nunmehr schied sie sich in farblosen, glänzenden Nadeln aus, die sternförmig verwachsen waren und bei 71—72° schmolzen.

[1]) Die Linie H_β konnte nicht ganz sicher eingestellt werden.

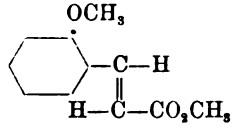
[2]) Diese Annalen 362, 11 (1908).

[3]) Diese Annalen 388, 278 (1912).

Digitized by Google

0,1568 g gaben 0,4022 CO_2 und 0,0962 H_2O.

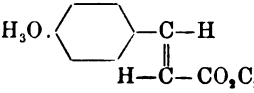
	Ber. für $C_{12}H_{14}O_3$	Gef.
C	69,9	70,0
H	6,8	6,9

o-Methoxyzimtsäure-methylester,  , 192,10.

Aus reiner o-Cumarsäure mit Dimethylsulfat dargestellt.

Siedep.$_{13}$ = 161—163°. — $d_4^{16,9}$ = 1,1366; daraus $d_4^{16,7}$ = 1,1368. — d_{41}^{20} = 1,134; Perkin sen.[1]): 1,138*[2]). — n_α = 1,57609, n_D = 1,58535, n_β = 1,61182, n_γ = 1,64016 bei 16,7°. — n_D^{20} = 1,5839.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{11}H_{12}O_2O''F_4$	51,86	52,23	1,18	1,89
Gef.	55,93	56,66	2,80	4,97
EM	+ 4,07	+ 4,43	+ 1,62	+ 3,08
EΣ	+ 2,12	+ 2,31	+ 137%	+ 163%

p-Methoxyzimtsäure-äthylester,  , 206,11.

Der Körper wurde nach den Angaben von Vorländer[3]) aus Anisaldehyd, Essigester und Natrium gewonnen. Bei der Rektifikation ging nach einem niedriger siedenden Vorlauf eine Fraktion zwischen 140° und 160° unter 13 mm Druck über, dann folgte nach raschem Steigen des Thermometers von 170—181° die Hauptmenge, die zum größten Teil von 177—181° überdestillierte. Auf die niedriger siedende Fraktion hat bereits Vorländer hingewiesen. Auch bei der Darstellung anderer Zimtsäureester nach dem Claisenschen Verfahren beobachtet man ähnliches, doch scheint die Natur dieser

[1]) Journ. chem. Soc. **69**, 1228 (1896).

[2]) Das Zeichen * bedeutet, daß die betreffenden Zahlen aus den Originaldaten durch Umrechnung erhalten worden sind.

[3]) Diese Annalen **294**, 295 (1897).

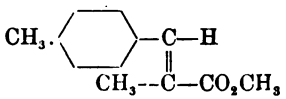
Digitized by Google

Produkte, in denen man die Stereoisomeren der stabilen Ester vermuten könnte, noch nicht geprüft worden zu sein.

Der Ester wurde zur Säure verseift, die entsprechend den Literaturangaben bei 171° in die flüssig-krystallinische und bei 186° in die flüssig-isotrope Phase überging. Der aus der Säure durch Behandlung mit Alkohol und Schwefelsäure zurückgewonnene Ester siedete unter 12 mm Druck bei 177—180°, erstarrte rasch in der Vorlage und besaß den von Vorländer angegebenen Schmelzpunkt 48—49°.

$d_4^{58,75} = 1{,}0668$; daraus $d_4^{59,2} = 1{,}0664$. — $n_\alpha = 1{,}55317$, $n_D = 1{,}56193$, $n_\beta = 1{,}58829$ bei 59,2°.[1])

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$
Ber. für $C_{12}H_{14}O_2$	56,46	56,84	1,25
Gef.	61,87	62,67	3,20
EM	+ 5,41	+ 5,83	+ 1,95
EΣ	+ **2,63**	+ **2,83**	+ **156%**

α,p-Dimethylzimtsäuremethylester,  , 190,11.

Der Ester wurde entsprechend der Vorschrift, die Posner[2]) für die Darstellung des α-Methylzimtsäuremethylesters gegeben hat, durch Kondensation von p-Toluylaldehyd mit Propionsäuremethylester in befriedigender Ausbeute gewonnen. Um ein vollkommen reines Präparat zu erhalten, führte man den Ester zunächst durch Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge in die Säure über, brachte diese auf konstanten Schmelzpunkt und verwandelte dann die Säure mit Methylalkohol und konz. Schwefelsäure in den Ester zurück.

Die *freie Säure* krystallisiert aus Methylalkohol in farblosen, glänzenden Nadeln und schmilzt bei 169—170°.

---

[1]) n_γ konnte nicht bestimmt werden.

[2]) Journ. prakt. Chem. [2] 82, 435 (1910).

Digitized by Google

0,1490 g gaben 0,4088 CO_2 und 0,0920 H_2O.

	Ber. für $C_{11}H_{12}O_2$	Gef.
C	75,0	74,8
H	6,9	6,9

Der *Methylester* ist ein farbloses Öl, das bei 151° unter 14 mm Druck siedet.

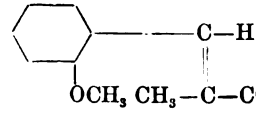
0.2041 g gaben 0,5664 CO_2 und 0,1373 H_2O.

	Ber. für $C_{12}H_{14}O_2$	Gef.
C	75,8	75,7
H	7,4	7,5

$d_4^{18,8} = 1,0502$; daraus $d_4^{18,3} = 1,0507$. — $d_4^{20} = 1,049$. — $n_\alpha = 1,55635$, $n_D = 1,56400$, $n_\beta = 1,58432$, $n_\gamma = 1,60362$ bei 18,3°.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{12}H_{14}O^{\cdot}O''\urcorner_4$	54,82	55,20	1,24	1,98
Gef.	58,19	58,85	2,39	4,01
EM	+ 3,37	+ 3,65	+ 1,15	+ 2,03
EΣ	+ 1,77	+ 1,92	+ 93%	+ 103%

α-Methyl-o-methoxyzimtsäure-methylester,



Käuflicher Salicylaldehyd wurde über das Kupfersalz gereinigt[1]) und nach der Vorschrift von Posner[2]) methyliert. Diesen Äther kondensierte man dann mittelst Natrium mit Propionsäuremethylester, indem man genau die Anweisung befolgte, die Posner (s. o.) für die analoge Kondensation des Benzaldehyds gegeben hat. Der in der Überschrift genannte Ester wurde in guter Ausbeute gewonnen, schien jedoch auch nach mehrfacher Rektifikation im Vakuum nicht völlig einheitlich zu sein. Man verseifte daher den Ester durch alkoholische Natronlauge, reinigte die Säure durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Benzin und verdünntem Methylalkohol — Schmelzp. 105—106°, statt 107°[3]) oder 107—108°[4]) —

[1]) Claisen, diese Annalen **401**, 95 (1913).

[2]) Journ. prakt. Chem. [2] **82**, 430 (1910).

[3]) Perkin sen., Journ. chem. Soc. **39**, 431 (1882).

[4]) Moureu, Bull. soc. chim. [3] **15**, 1024 (1896).

Digitized by Google

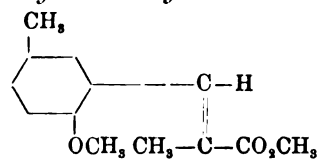
verwandelte sie in ihr Silbersalz und digerierte dieses nach dem Trocknen in absolut ätherischer Lösung mit frisch destilliertem Jodmethyl.

Das so gewonnene Präparat siedete unter 13 mm Druck konstant bei 165° (unkorr.) und besaß die Dichte $d_4^{20} = 1{,}120$. Perkin sen.[1]), der diesen Ester aus dem Chlorid der Säure und Methylalkohol darstellte, fand den Siedepunkt unter gewöhnlichem Druck bei 286° und die Dichten: $d^{15} = 1{,}1279$ und $d^{30} = 1{,}1136$. Daraus berechnet sich gleichfalls $d_4^{20} = 1{,}120$.

$d_4^{15,4} = 1{,}1259$; daraus $d_4^{15,2} = 1{,}1261$. — $n_\alpha = 1{,}56466$, $n_D = 1{,}57207$, $n_\beta = 1{,}59347$ bei 15,2°.[2])

		M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$
Ber. für	$C_{13}H_{14}O_2O''F_4$	56,46	56,84	1,25
Gef.		59,59	60,22	2,47
EM		+ 3,13	+ 3,38	+ 1,22
EΣ		+ 1,52	+ 1,64	+ 98%

α,m-Dimethyl-o-methoxyzimtsäuremethylester,



Diese Substanz wurde in genau analoger Weise aus dem Methyläther des sogenannten p-Homosalicylaldehyds (*as.* o-Oxy-m-toluylaldehyds) und Propionsäuremethylester dargestellt. Die Reaktion verlief glatt. Die durch Verseifung des rohen Esters gewonnene *freie Säure* schmolz nach mehrfachem Umkrystallisieren aus verdünntem Methylalkohol konstant bei 122°. Sie bildet flache, glasglänzende, derbe Prismen und ähnelt in ihren Löslichkeitsverhältnissen ihrem niederen Homologen.

0,1336 g gaben 0,3428 CO_2 und 0,0823 H_2O.

	Ber. für $C_{12}H_{14}O_3$	Gef.
C	69,9	70,0
H	6,8	6,9

[1]) a. a. O., S. 435.

[2]) n_γ konnte nicht bestimmt werden.

Digitized by Google

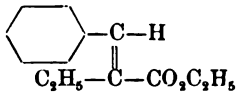
Die Säure wurde in ihr Silbersalz verwandelt und aus diesem mit Jodmethyl der *Methylester* dargestellt.

Farbloses, stark lichtbrechendes Öl. Siedep.$_{11}$ = 168° (unkorr.). 0,1972 g gaben 0,5108 CO_2 und 0,1290 H_2O.

	Ber. für $C_{13}H_{16}O_2$	Gef.
C	70,9	70,6
H	7,3	7,3

$d_4^{14,9} = 1{,}0986$; daraus $d_4^{14,6} = 1{,}0989$. — $d_4^{20} = 1{,}094$. — $n_\alpha = 1{,}55727$, $n_D = 1{,}56424$, $n_\beta = 1{,}58477$ bei 14,6°.[1])

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$
Ber. für $C_{13}H_{16}O_2O''_4$	61,06	61,46	1,32
Gef.	64,51	65,18	2,60
EM	+ 3,45	+ 3,72	+ 1,28
EΣ	+ 1,57	+ 1,69	+ 97%

α-Äthylzimtsäureäthylester,  , 204,13.

Zunächst stellte man den *Methylester* der Säure nach den Angaben von Posner[2]) durch Kondensation von Buttersäuremethylester und Benzaldehyd mittelst Natrium dar. Den Ester, der unter 12 mm Druck zwischen 130° und 140° überging, verseifte man durch 2stündiges Kochen mit 15prozentiger alkoholischer Kalilauge und fällte dann die Säure mit verdünnter Schwefelsäure aus. Posners Präparat schmolz bei 114°, doch wurde die Schmelze erst bei 124° klar. Nach unseren Beobachtungen schmilzt dagegen die Säure, die wir mehrfach teils aus Wasser, teils aus Petroläther umkrystallisierten, scharf und konstant bei 106°. Ähnliche Schmelzpunkte fanden u. a. Claisen[3]): 103—104°; Fittig und Slocum[4]): 104°; Fichter und Alber[5]): 104—105°.

Aus der reinen Säure wurde der *Äthylester* durch Behandlung mit absolutem Alkohol und Schwefelsäure

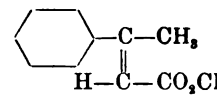
[1]) n_γ konnte nicht bestimmt werden.
[2]) Journ. prakt. Chem. [2] **82**, 438 (1910).
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 978 (1890).
[4]) Diese Annalen **227**, 56 (1885).
[5]) Journ. prakt. Chem. [2] **74**, 337 (1906).

Digitized by Google

gewonnen. Das farblose Öl siedete unter 12 mm Druck bei 142—143°.

$d_4^{13,65} = 1{,}0248$; daraus $d_4^{18,75} = 1{,}0247$. — $d_4^{20} = 1{,}019$. — $n_\alpha = 1{,}53613$, $n_D = 1{,}54252$, $n_\beta = 1{,}55907$, $n_\gamma = 1{,}57473$ bei 13,75°. — $n_D^{20} = 1{,}5397$.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{11}H_{10}O^{\cdot}O''\overline{\ }_4$	59,42	59,82	1,31	2,09
Gef.	62,13	62,75	2,20	3,68
EM	+ 2,71	+ 2,93	+ 0,89	+ 1,59
EΣ	+ 1,33	+ 1,44	+ 68 %	+ 76 %

β-Methylzimtsäuremethylester,  , 176,10.

Nach der Vorschrift von Rupe[1]) wurde zunächst aus Acetophenon, Bromessigsäuremethylester und Zink der Ester der β-Oxy-β-phenylbuttersäure dargestellt. Nach den Erfahrungen von Schroeter[2]) und von Rupe hängt es anscheinend von Zufälligkeiten ab, ob diese Substanz bei der Destillation im Vakuum der Wasserstrahlpumpe unverändert übergeht oder Wasser abspaltet. Im vorliegenden Versuch destillierte der Ester unzersetzt bei 135—140° unter 12 mm Druck; Rupe fand unter dem gleichen Druck den Siedepunkt bei 136—137°.

Zur Wasserabspaltung erhitzte man den Ester nicht, wie Rupe, mit Ameisensäure, sondern mit der $1^1/_2$fachen Menge Kaliumbisulfat, und zwar 2 Stunden im Ölbad auf 140—150°. Der in üblicher Weise gereinigte Ester wurde einmal im Vakuum rektifiziert, dann verseift und aus der reinen Säure, die den von Rupe angegebenen Schmelzp. 98—99° besaß, durch Erwärmen mit Methylalkohol und konz. Schwefelsäure zurückgewonnen. Das Präparat (I) siedete konstant bei 129—129,5° unter 11 mm Druck und schmolz bei 28°. Schroeter beobachtete den gleichen Schmelzpunkt und den Siedepunkt 152° unter 26 mm Druck.

[1]) Diese Annalen **369**, 322 (1909).

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1092 (1904); **40**, 1593 (1907).

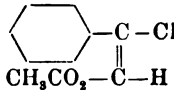
Digitized by Google

Ein weiteres, von Hrn. Stoermer hergestelltes Präparat (II) schmolz bei 29—30° und siedete bei 152° unter 30 mm Druck.

I. $d_4^{12,75} = 1{,}0759$; daraus $d_4^{12,55} = 1{,}0761$. — $d_4^{20} = 1{,}069$. — $n_\alpha = 1{,}55414$, $n_D = 1{,}56136$, $n_\beta = 1{,}57939$, $n_\gamma = 1{,}59709$ bei 12,55°. — $n_D^{20} = 1{,}5580$.

II. $d_4^{38,05} = 1{,}0542$; daraus $d_4^{37,8} = 1{,}0544$. — $d_4^{20} = 1{,}070$. — $n_\alpha = 1{,}54435$, $n_D = 1{,}55045$, $n_\beta = 1{,}56883$, $n_\gamma = 1{,}58592$ bei 37,8°. — $n_D^{20} = 1{,}5585$.

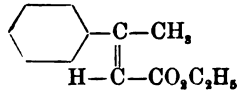
		M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{11}H_{12}O^{\cdot}O''F_4$		50,22	50,58	1,17	1,87
Gef.	I	52,46	53,02	1,96	3,31
	II	52,75	53,24	1,95	3,29
EM (Mittel)		+ 2,39	+ 2,55	+ 0,79	+ 1,43
EΣ „		+ 1,36	+ 1,45	+ 68 %	+ 77 %

allo-β-Methylzimtsäure-methylester,  176,10.

Präparat von Hrn. Stoermer.

Schmelzp. = 26,5—27,5°. — Siedep.$_{19}$ = 128—129°. — $d_4^{38,1} = 1{,}0373$. — $d_4^{20} = 1{,}054$. — $n_\alpha = 1{,}52274$, $n_D = 1{,}52755$, $n_\beta = 1{,}54200$, $n_\gamma = 1{,}55457$ bei 38,1°. — $n_D^{20} = 1{,}5457$.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{11}H_{12}O^{\cdot}O''F_4$	50,22	50,58	1,17	1,87
Gef.	51,84	52,24	1,59	2,61
EM	+ 1,62	+ 1,66	+ 0,42	+ 0,74
EΣ	+ 0,92	+ 0,94	+ 36 %	+ 40 %

β-Methylzimtsäureäthylester,  190,11.

Aus reiner Säure durch Veresterung mit Alkohol und Schwefelsäure gewonnen (I).

Die Beobachtungen unter II verdanke ich Hrn. W. A. Roth.

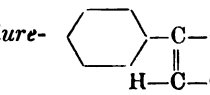
Unter III sind die Ergebnisse früherer Bestimmungen angeführt.

Digitized by Google

I. Siedep.$_9$ = 138°. — $d_4^{17,6}$ = 1,0410; daraus $d_4^{17,4}$ = 1,0412. — d_4^{20} = 1,039. — n_α = 1,53744, n_D = 1,54347, n_β = 1,55975, n_γ = 1,57493 bei 17,4°. — n_D^{20} = 1,5423.

II. Siedep.$_{14}$ = 144,5—145,5°. — $d_4^{19,1}$ = 1,0392; daraus $d_4^{18,4}$ = 1,0398. — d_4^{20} = 1,038. — n_α = 1,53608, n_D = 1,54204, n_β = 1,55785, n_γ = 1,57280 bei 18,4°. — n_D^{20} = 1,5413.

		M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{12}H_{14}O^{\prime\prime}$		54,82	55,20	1,24	1,98
Gef.	I.	57,06	57,59	1,96	3,27
	II.	57,01	57,54	1,92	3,21
	III.	57,33	57,89	1,96	3,25
EM (Mittel)		+ 2,31	+ 2,47	+ 0,71	+ 1,26
EΣ	„	+ 1,22	+ 1,30	+ 57 %	+ 64 %

β-Methoxyzimtsäure-methylester,  , 192,10.

Ein Präparat (I) wurde nach Moureu[1]) dargestellt, indem man an Phenylpropiolsäuremethylester Natriummethylat anlagerte und das entstandene Acetal $^1/_2$ Stunde im Ölbad auf 180° erhitzte.

Ein zweites Präparat (II) wurde nach einem von Hrn. Claisen brieflich mitgeteilten Verfahren gewonnen, bei dem man zunächst aus Benzoylessigsäuremethylester, Orthoameisensäureester und sublimiertem Eisenchlorid gleichfalls das Acetal herstellte und dieses dann durch 2 stündiges Kochen mit frisch destilliertem Essigsäureanhydrid in den gewünschten Ester verwandelte.

I. Siedep.$_7$ = 143—144°; Moureu: Siedep.$_{14}$ = 154—155°. — $d_4^{16,1}$ = 1,1223; daraus $d_4^{15,75}$ = 1,1242. — d_4^{20} = 1,119; M.: 1,124*. — n_α = 1,54595, n_D = 1,55213, n_β = 1,56852, n_γ = 1,58364 bei 13,75°. — n_D^{20} = 1,5493; M.: 1,5545*.

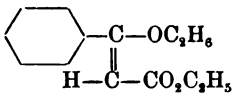
II. Siedep.$_{16}$ = 157—158°. — $d_4^{24,7}$ = 1,1179. — d_4^{20} = 1,122. — n_α = 1,54337, n_D = 1,54971, n_β = 1,56637, n_γ = 1,58186 bei 24,7°. — n_D^{20} = 1,5518.

---

[1]) Bull. soc. chim. [3] **31**, 515 (1904).

Digitized by Google

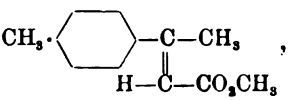
	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{11}H_{12}O_2$"O"$\overline{F}_4$	51,86	52,23	1,18	1,88
Gef. I	54,09	54,60	1,84	3,05
Gef. II	54,19	54,72	1,89	3,15
EM (Mittel)	+ 2,28	+ 2,43	+ 0,69	+ 1,22
EΣ „	+ 1,19	+ 1,26	+ 58 %	+ 65 %

β-Äthoxyzimtsäure-äthylester,  , 220,13.

Ein älteres Präparat, das von Hrn. Moureu zur Verfügung gestellt worden war, hatte sich leider beim Aufbewahren — wahrscheinlich durch Polymerisation — so weit verändert, daß es auch durch Destillation im Vakuum nicht mehr völlig gereinigt werden konnte. Es wurde daher ein neues Präparat nach dem Claisenschen Verfahren bereitet und sofort nach der Darstellung untersucht.

Siedep.$_{13,5}$ = 165°; Moureu[1]): Siedep.$_{16}$ = 167—168°. — $d_4^{24,4}$ = 1,0594; daraus $d_4^{24,5}$ = 1,0593. — d_4^{20} = 1,063; M.: 1,070*. — n_α = 1,52511, n_D = 1,53072, n_β = 1,54557, n_γ = 1,55949 bei 24,5°. — n_D^{20} = 1,5327; M.: 1,5318*.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{13}H_{16}O_2$"O"$\overline{F}_4$	61,06	61,46	1,32	2,11
Gef.	63,67	64,26	2,08	3,46
EM	+ 2,61	+ 2,80	+ 0,76	+ 1,35
EΣ	+ 1,19	+ 1,27	+ 58 %	+ 64 %

p, β-Dimethylzimtsäure-methylester,  , 190,11.

Präparat von Hrn. Stoermer.

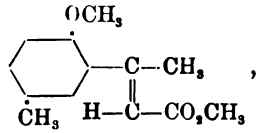
Schmelzp. = 43,5—44,5°. — $d_4^{60,1}$ = 1,0145; daraus $d_4^{60,2}$ = 1,0144. — n_α = 1,53389, n_D = 1,54084, n_β = 1,55926 bei 60,2°.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$
Ber. für $C_{13}H_{14}O$"O"$\overline{F}_4$	54,82	55,20	1,24
Gef.	58,25	58,88	2.28
EM	+ 3,43	+ 3,68	+ 1,04
EΣ	+ 1,80	+ 1,94	+ 84 %

[1]) a. a. O. S. 516.

Digitized by Google

β-Methyl-2-methoxy-5-methylzimtsäuremethylester (1′,5-Dimethyl-o-cumarmethyläthersäuremethylester),



, 220,13.

Reine, nach Fries und Klostermann[1]) dargestellte 1′,5-Dimethyl-o-cumarsäure vom Schmelzp. 138° wurde mit Dimethylsulfat veräthert und verestert. Den Rohester, der unter 14 mm Druck bei 158—166° siedete, verseifte man durch Kochen mit wäßriger Kalilauge und krystallisierte die erhaltene Säure erst aus verdünntem Alkohol und dann aus Petroläther um.

Die *1′,5-Dimethyl-o-cumarmethyläthersäure* bildet seidenglänzende, verfilzte, farblose Nädelchen und schmilzt nach geringem Erweichen bei 113—115°.

0,1885 g gaben 0,4845 CO_2 und 0,1162 H_2O.

	Ber. für $C_{12}H_{14}O_3$	Gef.
C	69,9	70,1
H	6,8	6,9

Der aus der Säure durch Methylalkohol und Schwefelsäure gewonnene reine *Ester* ging unter 11 mm Druck bei 163,2—164,4° über. Nach kurzem Stehen erstarrte das Destillat und konnte aus niedrig siedendem Petroläther umkrystallisiert werden.

Glasglänzende, derbe, farblose Prismen vom Schmelzpunkt 36°.

0,2121 g gaben 0,5501 CO_2 und 0,1354 H_2O.

	Ber. für $C_{13}H_{16}O_3$	Gef.
C	70,9	70,7
H	7,3	7,1

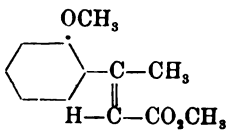
$d_4^{13,35} = 1{,}0866$; daraus $d_4^{12,7} = 1{,}0872$. — $d_4^{20} = 1{,}081$. — $n_\alpha = 1{,}54083$, $n_D = 1{,}54716$, $n_\beta = 1{,}56290$, $n_\gamma = 1{,}57804$ bei 12,7°. — $n_D^{20} = 1{,}5439$.

[1]) Diese Annalen **362**, 24 (1908).

Digitized by Google

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{13}H_{16}O_3$"O"$\overline{\Gamma}_4$	61,06	61,46	1,32	2,11
Gef.	63,61	64,23	2,14	3,59
EM	+ 2,55	+ 2,77	+ 0,82	+ 1,48
EΣ	+ **1,16**	+ **1,26**	+ **62** %	+ **70** %

β-Methyl-o-methoxyzimtsäure-methylester,



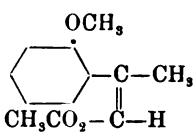
206,11.

Präparat von Hrn. Stoermer.

Siedep.$_{26}$ = 172—173°. — $d_4^{16,8}$ = 1,1036; daraus $d_4^{16,65}$ = 1,1037. — d_4^{20} = 1,101. — n_α = 1,54267, n_D = 1,54881, n_β = 1,56490, n_γ = 1,57991 bei 16,65°. — n_D^{20} = 1,5473.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{12}H_{14}O_3$"O"$\overline{\Gamma}_4$	56,46	56,84	1,25	2,00
Gef.	58,83	59,39	1,99	3,31
EM	+ 2,37	+ 2,55	+ 0,74	+ 1,31
EΣ	+ **1,15**	+ **1,24**	+ **59** %	+ **66** %

allo-β-Methyl-o-methoxyzimtsäure-methylester,



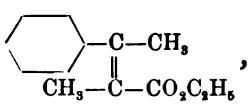
206,11.

Präparat von Hrn. Stoermer.

Siedep.$_{25}$ = 157,5—158,5°. — $d_4^{16,8}$ = 1,0980; daraus $d_4^{17,0}$ = 1,0978. — d_4^{20} = 1,095. — n_α = 1,53846, n_D = 1,53897, n_β = 1,55282, n_γ = 1,56547 bei 17,0°. — n_D^{20} = 1,5376.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{12}H_{14}O_3$"O"$\overline{\Gamma}_4$	56,46	56,84	1,25	2,00
Gef.	58,31	58,81	1,75	2,89
EM	+ 1,85	+ 1,97	+ 0,50	+ 0,89
EΣ	+ **0,90**	+ **0,96**	+ **40** %	+ **45** %

α,β-Dimethylzimtsäure-äthylester,



204,13.

Zur Darstellung der *α,β*-Dimethylzimtsäure verfuhr man nach der von Rupe, Steiger und Fiedler[1]) ge-

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **47**, 68 (1914).

Digitized by Google

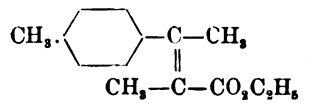
gebenen Vorschrift. Da aus dem Rohprodukt zunächst nur sehr wenig von der festen Säure gewonnen werden konnte, zerstörte man die beigemengte ölige Allo-Form durch 6stündiges Erhitzen auf 180—190°. Aus dem Sodaauszug des Reaktionsgemisches fiel die Dimethylzimtsäure beim Ansäuern zwar auch noch ölig aus, erstarrte aber bald und konnte durch Umkrystallisieren auf den von jenen Autoren gefundenen Schmelzpunkt 112—113° gebracht werden.

Die Veresterung geschah mit Alkohol und Schwefelsäure. Der *Äthylester* siedete, im Einklang mit den Angaben von Rupe, unter 12 mm Druck bei 130°, war jedoch nicht nur gelblich, sondern ausgesprochen gelb gefärbt. Der Brechungsindex für H_γ konnte daher nicht bestimmt werden.

$d_4^{15,2} = 1{,}0202$. — $d_4^{20} = 1{,}016$. — $n_\alpha = 1{,}51620$, $n_D = 1{,}52119$, $n_\beta = 1{,}51903$ bei 15,2°. — $n_D^{20} = 1{,}5190$.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$
Ber. für $C_{13}H_{16}O^{\cdot}O''_4$	59,42	59,82	1,31
Gef.	60,45	60,95	1,68
EM	+ 1,03	+ 1,13	+ 0,37
EΣ	+ **0,50**	+ **0,55**	+ 28 %

p,α,β-Trimethylzimtsäureäthylester,



, 218,14.

Da die gelbe Farbe des eben beschriebenen Esters möglicherweise darauf zurückzuführen war, daß sich beim Erhitzen der Dimethylzimtsäure mit Alkohol und Schwefelsäure etwas Dimethylindon gebildet hatte, stellte man den Ester der homologen Säure durch Digestion des Silbersalzes mit Jodäthyl und trocknem Äther dar.

Die nach der Vorschrift der genannten Autoren[1]) gewonnene *Trimethylzimtsäure* besaß den richtigen Schmelzp. 163°. Der Ester war nach der ersten Destillation schwach gelblich gefärbt (I), nach der zweiten

[1]) a. a. O., S. 72.

Digitized by Google

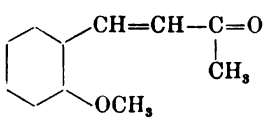
völlig farblos und ging bis auf wenige Tropfen unter 10 mm Druck bei 149—149,5° (F. i. D.) über. Rupe und seine Mitarbeiter fanden den Siedepunkt etwas niedriger, nämlich Siedep.$_{11}$ = 141—141,5°.

Die Ergebnisse der optischen Untersuchung bestätigten die an dem niedrigeren Homologen gemachten Beobachtungen vollkommen, denn die geringe Erhöhung der Exaltationen ist auf Rechnung des *para*-ständigen Methyls zu setzen.

I. $d_4^{18,3}$ = 1,0029. — d_4^{20} = 1,001. — n_α = 1,51515, n_D = 1,51 952 n_β = 1,53230, n_γ = 1,54333 bei 18,3° — n_D^{20} = 1,5188.

II. $d_4^{18,7}$ = 1,0024; daraus $d_4^{18,35}$ = 1,0027. — d_4^{20} = 1,001. — n_α = 1,51483, n_D = 1,51915, n_β = 1,53187, n_γ = 1,54290 bei 18,35°. — n_D^{20} = 1,5184.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{14}H_{18}O^cO''_4$	64,02	64,44	1,38	2,21
Gef. I	65,61	66,07	1,82	2,98
Gef. II	65,59	66,05	1,81	2,97
EM (von II)	+ 1,57	+ 1,61	+ 0,43	+ 0,76
EΣ („ II)	+ 0,72	+ 0,74	+ 31 %	+ 34 %

Methyläther des Methyl-o-cumarketons, 

, 176,10.

Methyl-o-cumarketon wurde in überschüssiger 2n-Natronlauge gelöst und unter wiederholtem Zufügen von Lauge so lange mit Dimethylsulfat geschüttelt, bis die Farbe der Lösung von rotbraun in hellgelb übergegangen war. Das ausgeschiedene dunkle Öl wurde in üblicher Weise gereinigt, getrocknet und im Vakuum destilliert. Die Hauptmenge ging unter 20 mm Druck bei 180—182° über und erstarrte beim Erkalten krystallinisch.

Große, schiefwinklige, glasglänzende Prismen vom Schmelzp. 48—50°. Im allgemeinen sehr leicht löslich. Im festen Zustand ist die Substanz farblos, im geschmolzenen schwach gelblich.

Digitized by Google

0,1692 g gaben 0,4644 CO_2 und 0,1044 H_2O.

	Ber. für $C_{11}H_{12}O_2$	Gef.
C	75,0	74,9
H	6,9	6,9

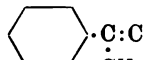
Die Bestimmungen der Konstanten wurden doppelt ausgeführt.

Ia. $d_4^{61,0} = 1{,}0538$; daraus $d_4^{61,4} = 1{,}0534$. — $n_\alpha = 1{,}57525$, $n_D = 1{,}58591$, $n_\beta = 1{,}61640$ bei 61,4°.

Ib. $d_4^{61,1} = 1{,}0537$; daraus $d_4^{60,6} = 1{,}0542$. — $n_\alpha = 1{,}57662$, $n_D = 1{,}58681$, $n_\beta = 1{,}61747$ bei 60,6°.

		M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$
Ber. für $C_{11}H_{12}O{\cdot}O''$		50,22	50,58	1,17
Gef.	Ia.	55,26	56,10	3,19
	Ib.	55,33	56,13	3,16
EM (Mittel)		+ 5,08	+ 5,54	+ 2,01
EΣ	„	+ 2,88	+ 3,14	+ 172 %

α-Methyl-β-acetoxystyrol (α-Methylphenylvinylacetat),



176,10.

Hydratropaaldehyd wurde mit etwa dem doppelten Gewicht Essigsäureanhydrid und etwas wasserfreiem Natriumacetat 1 Stunde gekocht. Das Reaktionsgemisch goß man in Wasser, beseitigte die Essigsäure durch Soda, nahm das zurückgebliebene Öl in Äther auf und trieb diesen nach dem Trocknen ab. Der Ester wurde darauf im Vakuum destilliert und ging dabei als farbloses Öl bei konstanter Temperatur[1]) über.

$d_4^{15,5} = 1{,}0571$; daraus $d_4^{15,2} = 1{,}0574$. — $d_4^{20} = 1{,}052$. — $n_\alpha = 1{,}53680$, $n_D = 1{,}54278$, $n_\beta = 1{,}55801$, $n_\gamma = 1{,}57204$ bei 15,2°. — $n_D^{20} = 1{,}5406$.

		M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{11}H_{12}O{\cdot}O''$		50,22	50,58	1,17	1,87
Gef		52,00	52,48	1,69	2,80
EM		+ 1,78	+ 1,90	+ 0,52	+ 0,93
EΣ		+ 1,01	+ 1,08	+ 44 %	+ 50 %

[1]) Der Siedepunkt ist leider in meinen Aufzeichnungen nicht angegeben.

Digitized by Google

2. Oxystyrole und deren Äther.

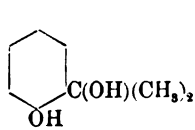
Von diesen Verbindungen sollten ursprünglich nur einige wenige Vertreter für Vergleichszwecke dargestellt werden. Auffallende Beobachtungen gaben jedoch Anlaß, die Versuche etwas weiter auszudehnen und auch das in der Literatur zerstreute Material über diese Körper, soweit es sich auf optische Konstanten bezieht, zu sammeln. Auf Vollständigkeit wurde dabei verzichtet; besonders sind die meisten älteren Bestimmungen und alle diejenigen, die sich auf mehrfach hydroxylierte Styrole beziehen, nicht berücksichtigt worden. Aber auch von dem übrig gebliebenen Material mußte noch manches als unbrauchbar ausgeschieden werden, da die physikalischen Daten mehrfach kaum einen Zweifel daran ließen, daß die fraglichen Bestimmungen nicht an der unveränderten Substanz ausgeführt worden waren.

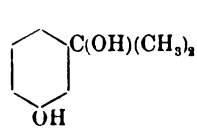
Für genaue physikalisch-chemische Untersuchungen bieten nämlich die Styrole z. T. besondere Schwierigkeiten, da bekanntlich nicht wenige dieser Körper sehr zur Polymerisation neigen. Allerdings bestehen in dieser Hinsicht große Unterschiede. Die Veränderlichkeit der Stammsubstanz ist bekannt und eingehend untersucht worden. Ähnlich scheinen sich die meisten Homologen zu verhalten, in denen die Seitenkette entweder gar nicht, oder nur in β-Stellung durch ein Alkyl substituiert ist. Die α-Alkylstyrole scheinen sich dagegen weniger leicht zu polymerisieren. Gleiches gilt für die sauerstoffhaltigen Styrole, denn es konnte festgestellt werden, daß α-Methylvinylphenole und deren Äther bei Zimmertemperatur im Laufe von 24 Stunden und länger ihre Eigenschaften nicht veränderten.

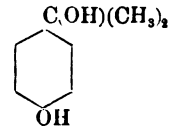
Jedoch verhalten sich diese Substanzen nicht alle gleich, sondern die Stellung des sauerstoffhaltigen Substituenten scheint gleichfalls von Einfluß zu sein. Während man z. B. durch Erhitzen von o-Cumarsäure im Vakuum reines o-Oxystyrol und analog auch dessen Äther in

Digitized by Google

ganz befriedigender Ausbeute gewinnt, verwandelt sich bei gleicher Behandlung der p-Oxyzimtsäure das entstehende p-Oxystyrol so gut wie vollständig in die polymere Modifikation. Man könnte denken, daß dies eine Folge der in diesem Fall erforderlichen höheren Temperatur sei; aber ähnliche Unterschiede wurden auch bei anderen Reaktionen beobachtet. Kocht man z. B. die drei Verbindungen







unter völlig gleichen Bedingungen mit überschüssigem, frisch destilliertem Essigsäureanhydrid, so erhält man aus den ersten beiden ohne jede Schwierigkeit die Acetylderivate der reinen monomolekularen Isopropenylphenole, während das *para*-Derivat sich zum größten Teil polymerisiert. Die p-Oxy- und -Methoxystyrole scheinen somit in besonderem Maße zur Polymerisation zu neigen, und es wurde daher auf die Darstellung derartiger Verbindungen verzichtet, weil für die Zwecke der Untersuchung nur Substanzen von möglichster Reinheit verwendet werden durften.

Auch bei Versuchen, das sekundäre Carbinol

durch wasserentziehende Mittel wie Kaliumbisulfat oder Phosphorpentoxyd in ein Styrol zu verwandeln, entstanden fast ausschließlich harzartige Produkte.

Bemerkt sei übrigens, daß die vorstehenden Angaben über die ungleiche Polymerisationsfähigkeit dieser Styrolderivate nur auf den bei den präparativen Arbeiten und der Bestimmung der Konstanten gewonnenen Eindrücken beruhen; genaue vergleichende Versuche über die Geschwindigkeit, mit der sich die einzelnen reinen Styrole

Digitized by Google

unter gleichen Bedingungen polymerisieren, sind nicht angestellt worden.

Aus den Literaturangaben läßt sich in vielen Fällen nicht entnehmen, ob die von anderen Forschern gefundenen Werte der Konstanten sich auf Präparate beziehen, die unter gewöhnlichem Druck rektifiziert wurden, oder auf solche, die durch Vakuumdestillation gereinigt wurden. Es war daher festzustellen, ob etwa die bei der Destillation unter gewöhnlichem Druck beginnende Polymerisation, die mitunter recht weitgehend ist, auf die Beschaffenheit des Destillates von merklichem Einfluß ist. Im allgemeinen scheint dies nicht der Fall zu sein. Beispielsweise wich ein Präparat von *Styrol*, das durch Erhitzen von Zimtsäure und nochmalige Destillation unter gewöhnlichem Druck gewonnen worden war, in seinen spektrochemischen Konstanten nur wenig von Proben ab, die früher unter Vermeidung jeder stärkeren Erwärmung dargestellt worden waren. Ebenso wurde gefunden, daß man durch Destillation von *o-Methylstyrol* unter gewöhnlichem oder unter stark vermindertem Druck Produkte von gleichen Eigenschaften erhält, obwohl der Körper sich im ersten Fall während der Destillation stark polymerisiert und zum größten Teil als glasige Masse im Destillationsgefäß zurückbleibt.

Man darf danach auch Daten von solchen Präparaten, die durch gewöhnliche Destillation gereinigt werden, in der Regel unbedenklich benutzen, wenn es sich auch, schon der weit besseren Ausbeuten halber, empfiehlt, Styrole wenn möglich im Vakuum zu destillieren.

Die Substanzen der folgenden Tabelle, bei denen sich keine Literaturangaben finden, wurden teils in Greifswald, teils in Marburg für die Zwecke dieser Arbeit dargestellt und unmittelbar nach der Reinigung untersucht. Die an ihnen festgestellten Konstanten dürfen als zuverlässig betrachtet werden, zumal sie in den Fällen, wo auch von anderer Seite Beobachtungen vorliegen, mit den Werten

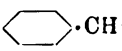
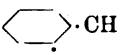
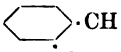
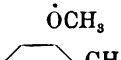
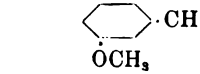
Digitized by Google

jener Forscher fast ausnahmslos vorzüglich übereinstimmen. Die einzige nennenswerte Abweichung findet sich bei dem Körper Nr. 12, für den sich aus den Angaben von Béhal und Tiffeneau[1]) $E\Sigma_D = +0{,}88$, statt $+0{,}69$ berechnet, doch ist auch dieser Unterschied ohne wesentliche Bedeutung.

Auch von den in die Tabelle aufgenommenen fremden Beobachtungen, die nicht durch eigene kontrolliert wurden, wird keine mit einem stärkeren Fehler behaftet sein.

Die in der Tabelle angegebenen Siedepunkte unter 15 mm Druck sind zum größten Teil aus Beobachtungen berechnet worden, die bei einem um einige Millimeter höheren oder niedrigeren Druck angestellt wurden. Da zudem Siedepunktsbestimmungen im Vakuum weniger zuverlässig zu sein pflegen als solche bei gewöhnlichem Druck, so werden die Angaben in der Tabelle nur bis auf etwa 3° genau sein. Diese Bemerkung gilt auch für die späteren Tabellen.

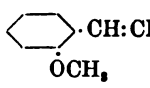
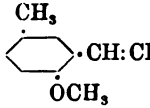
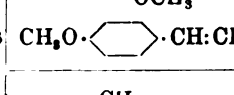
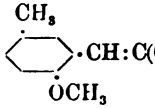
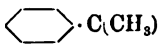
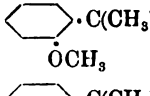
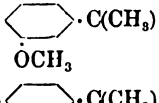
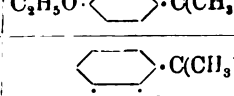
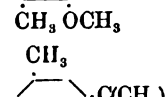
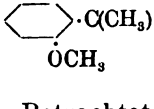
I. Äther von Oxystyrolen.

Nr.	Formel	Sdp.$_{15}$	d_4^{20}	n_D^{20}	$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_D$	$E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha$	$E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha$
1		41°	0,903	1,542	+1,05	+1,10	+38 %	+43 %
2		59	0,911	1,545	+1,01	+1,05	+40	+44
3		87°	1,002	1,556	+1,12	+1,21	+57 %	+64 %
4		91	0,995	1,554	—	+1,33	—	— [2])
5		93	0,994	1,561	—	+1,70	—	— [2])

[1]) Bull. soc. chim. [4] **3**, 317 (1908).

[2]) Klages, Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 3597 (1903).

Digitized by Google

Nr.	Formel	Sdp.$_{15}$	d_4^{20}	n_D^{20}	$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_D$	$E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha$	$E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha$
6		107°	0,992	1,557	+1,33	+1,42	+58 %	+66 %
7		124	0,979	1,552	+1,32	+1,41	+62	+71
8		—	0,987	1,560	+1,60	+1,72	+66	+73 [1]
9		122°	0,965	1,541	+1,14	+1,21	+49 %	+55 %
10		56°	0,908	1,535	+0,62	+0,68	+31 %	+32 %
11		89°	0,984	1,534	+0,49	+0,51	+28 %	+31 %
12		102	0,990	1,542	+0,64	+0,69	+39	+43
13		117	0,973	1,542	—	+1,16	—	— [2]
14		99°	0,955	1,518	—	+0,53	—	— [3]
15		103	0,964	1,530	+0,78	+0,82	+32 %	+36 %

Betrachtet man zunächst die *erste Hälfte* der Tabelle, in der die Verbindungen ohne einen Substituenten in der Seitenkette verzeichnet sind, so erkennt man sofort, daß diese Körper den spektrochemischen Regeln in jeder Beziehung gehorchen. Während ein orthoständiges Methyl

[1] Nasini u. Bernheimer, Gazz. chim. ital. **15**, 84 (1885).
[2] Béhal u. Tiffeneau, Bull. soc. chim. [4] **3**, 321 (1908).
[3] Guillaumin, Bull. soc. chim. [4] **7**, 334 (1910).

Digitized by Google

(Nr. 2) die Konstanten der Stammsubstanz unverändert läßt, höchstens die spezifische Refraktion um eine Spur erniedrigt, steigert Methoxyl in gleicher Stellung (Nr. 3, 6 und 9) sämtliche Exaltationen, und zwar in bekannter Weise die des Brechungsvermögens nur wenig, die des Zerstreuungsvermögens dagegen kräftig. Daß dieser Einfluß bei dem *meta*-Derivat (Nr. 4) und noch mehr bei den *para*-Verbindungen (Nr. 5 und 8) stärker ist, entspricht gleichfalls vielfältigen Beobachtungen.

Auch daß die Exaltationen der Substanz Nr. 9 etwas schwächer sind als die der anderen o-Methoxyderivate, ist in der Ordnung, da der Körper eine *gem.*-Dimethylgruppe enthält.

Dagegen findet man bei der *zweiten Gruppe*, den Verbindungen mit substituierter Seitenkette, Erscheinungen, die an das optische Verhalten der β-Methylzimtsäureester erinnern. Wie bei diesen ruft das orthoständige Methoxyl keine Steigerung des Zerstreuungsvermögens hervor und erniedrigt sogar in manchen Fällen (Nr. 11 und 14) den Überschuß im Brechungsvermögen der Stammsubstanz (Nr. 10). Diese Anomalien verschwinden in den *meta*- und *para*-Verbindungen (Nr. 12 und 13), die sich regelrecht verhalten.

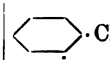
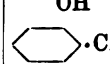
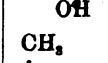
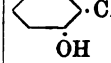
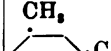
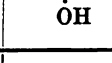
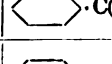
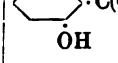
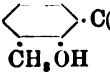
Von der Besprechung kleinerer Unterschiede im einzelnen kann abgesehen werden, da das geringe Material keine sicheren Schlüsse gestattet. Daß das in die Seitenkette eingetretene Methyl als störender Substituent der Konjugation sämtliche Exaltationen der entsprechenden Verbindungen mit freier Seitenkette stark herabsetzt, ist so selbstverständlich, daß auf diese Tatsache kaum noch besonders hingewiesen zu werden braucht.

In der nebenstehenden Tabelle sind die Konstanten einer Reihe *freier Oxystyrole* zusammengestellt.

Die Beziehungen zwischen den spektrochemischen Werten der Oxystyrole und denen ihrer Stammsubstanzen widersprechen so sehr den sonst geltenden Regeln, daß die ersten Beobachtungen anfangs für irrtümlich ge-

Digitized by Google

II. Oxystyrole.

Nr.	Formel	Sdp.$_{15}$	d_4^{20}	n_D^{20}	$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_D$	$E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha$	$E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha$
1		41°	0,903	1,542	+1,05	+1,10	+38 %	+43 %
2		97°	1,060	1,584	+1,12	+1,20	+52 %	+59 %
3		117	1,039	1,581	+1,22	+1,31	+56	+64
4		128	1,019	1,573	+1,21	+1,28	+57	+66
5		125	0,992	1,551	+0,97	+1,04	+42	+46
6		56°	0,908	1,535	+0,62	+0,68	+31 %	+32 %
7		88°	1,026	1,552	+0,38	+0,40	+26 %	+30 %
8		—	0,993	1,540	—	+0,60	—	— [1]
9		101	1,010	1,550	+0,56	+0,60	+30	+32
10		124°	1,042	1,570	+0,69	+0,75	+40 %	+46 %

halten wurden. Die Reinheit der verschiedenen Präparate und ihre Polymerisationsfähigkeit wurden daher mit besonderer Sorgfalt durch Kontrollversuche und auf sonstige Weise geprüft, doch wurde dadurch nur die Richtigkeit der ursprünglichen Beobachtungen bestätigt.

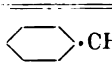
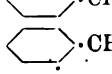
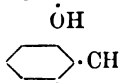
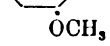
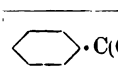
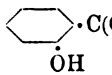
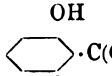
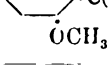
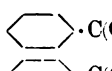
[1]) Guillaumin, Bull. soc. chim. [4] 7, 376 (1910).

Digitized by Google

Auch stehen die Zahlen der Tabelle unter sich im richtigen Verhältnis und stützen sich dadurch gegenseitig. Beispielsweise sind die Exaltationen der Verbindung Nr. 5 mit einem *gem.* Dimethyl etwas niedriger als die der Körper Nr. 2—4, und das zur Seitenkette metaständige Methyl ruft, wie oft, eine geringe Steigerung der Exaltationen hervor.

Um das Auffällige der bei den Oxystyrolen gefundenen Werte zu erkennen, muß man sie mit den Konstanten anderer substituierter Phenole mit einer „aktiven" Konjugation vergleichen. Ich stelle daher im folgenden die Daten für den *Salicylaldehyd*, das *o-Oxyacetophenon* und den *Salicylsäureäthylester*, deren Methyläther und für die drei Stammsubstanzen zusammen.

Tabelle III.

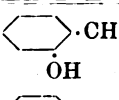
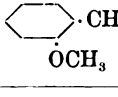
Nr.	Formel	Sdp.$_{15}$	d_4^{20}	n_D^{20}	$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_D$	$E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha$	$E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha$
1		69°	1,046	1,545	+0,99	+1,01	+45 %	+ 49 %
2		83	1,167	1,573	+1,52	+1,66	+95	+114
3		121	1,133	1,600	+1,10	+1,21	+79	+ 91
4		88°	1,027	1,534	+0,60	+0,65	+32 %	+ 35 %
5		101	1,131	1,559	+1,16	+1,27	+84	+100
6		127	1,088	1,540	+0,89	+0,97	+53	+ 59
7		97°	1,047	1,506	+0,43	+0,49	+26 %	+ 26 %
8		112	1,131	1,523	+0,84	+0,90	+56	+ 64
9		139	1,111	1,521	+0,69	+0,73	+37	+ 42

Digitized by Google

Man sieht, daß in diesen Verbindungen ein orthoständiges Hydroxyl sämtliche Exaltationen bedeutend erhöht, mehr als ein Methoxyl; ganz im Einklang mit Beobachtungen, die an den Äthern der β-Oxystyrole und der β-Oxyacrylsäureester gemacht worden sind.[1]) Dagegen läßt der Eintritt eines Hydroxyls in die *ortho*-Stellung eines Styrols mit nicht-substituierter Seitenkette die Exaltation der spezifischen Refraktion fast ungeändert und steigert nur in mäßigem Betrage den Überschuß des Zerstreuungsvermögens. Noch auffallender sind die Konstanten der o-Oxystyrole mit α-ständigem Methyl, denn bei ihnen fehlt die Erhöhung des Dispersionsüberschusses, und die Exaltationen der Refraktion werden durch den Eintritt des Hydroxyls sogar vermindert. Die entsprechende *meta*-Verbindung (Nr. 10) verhält sich normaler, doch ist auch bei ihr der Einfluß des Hydroxyls verhältnismäßig unbedeutend.

Mit diesen Anomalien der o-Oxystyrole steht eine andere Erscheinung im Zusammenhang, die gleichfalls regelwidrig ist. Es ist früher[2]) gezeigt und in der vorstehenden Tabelle III nochmals dargetan worden, daß die Äther der aromatischen o-Oxy-Aldehyde, -Ketone und -Säureester erheblich geringere spezifische Exaltationen besitzen als die Stammsubstanzen. Auch dies trifft für die o-Oxystyrole und ihre Äther nicht zu, wie Tabelle IV zeigt.

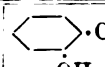
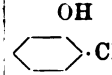
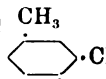
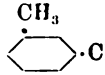
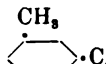
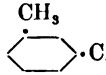
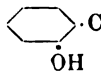
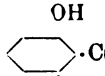
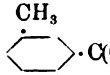
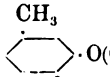
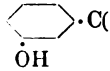
Tabelle IV.

Nr.	Formel	Sdp.$_{15}$	d_4^{20}	n_D^{20}	$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_D$	$E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha$	$E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha$
1		97°	1,060	1,584	+1,12	+1,20	+52 %	+59 %
2		87	1,002	1,556	+1,12	+1,21	+57	+64

[1]) Auwers, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 3514 (1911).

[2]) Diese Annalen **408**, 224ff. (1915).

Digitized by Google

Nr.	Formel	Sdp.$_{15}$	$d_4^{t^0}$	$n_D^{t^0}$	$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_D$	$E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha$	$E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha$
3		117°	1,039	1,581	+1,22	+1,31	+56 %	+64 %
4		107	0,992	1,557	+1,33	+1,42	+58	+66
5		128°	1,019	1,573	+1,21	+1,28	+57 %	+66 %
6		124	0,979	1,552	+1,32	+1,41	+62	+71
7		125°	0,992	1,551	+0,97	+1,04	+42 %	+46 %
8		122	0,965	1,541	+1,14	+1,21	+49	+55
9		88°	1,026	1,552	+0,38	+0,40	+26 %	+30 %
10		89	0,984	1,534	+0,49	+0,51	+28	+31
11		101°	1,010	1,550	+0,56	+0,60	+30 %	+32 %
12		103	0,964	1,530	+0,78	+0,82	+32	+36
13		124°	1,042	1,570	+0,69	+0,75	+40 %	+46 %
14		102	0,990	1,542	+0,64	+0,69	+39	+43

Digitized by Google

Die Durchmusterung der Tabelle ergibt, daß zwischen den Exaltationen der freien o-Oxystyrole und denen ihrer Äther kaum ein Unterschied besteht, jedoch die letzteren durchschnittlich um eine Kleinigkeit höher sind; ähnlich wie es bei den einfachen Phenolen und deren Äthern der Fall zu sein pflegt. Bei dem einzigen untersuchten Paar von *meta*-Verbindungen (Nr. 13 und 14) ist es umgekehrt, doch sind auch hier die Unterschiede so gering, daß man die beiden Reihen von Werten als gleich bezeichnen kann.

Schlußbemerkungen.

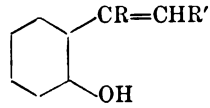
Bei früheren Untersuchungen hatte sich ergeben, daß im allgemeinen die konjugierten Systeme C:C.C:C und C:C.C:O spektrochemisch ungefähr gleichwertig sind, und daß dieses Verhältnis auch bestehen bleibt, wenn durch Zutritt von Substituenten die spezifische optische Wirkung beider Systeme in dieser oder jener Weise geändert wird. Von dieser Regel weichen nach den obigen Darlegungen die *freien o-Oxystyrole* stark ab, während ihre Äther sich ihr zum Teil besser fügen, jedoch auch ihre Besonderheiten haben.

Es fragt sich nun, ob hier tatsächlich Ausnahmen sonst gültiger Regeln vorliegen, oder ob etwa die beobachteten Erscheinungen auf eine andere Konstitution der fraglichen Körper hindeuten. Wenn die freien o-Oxystyrole nach ihrem spektrochemischen Verhalten, um es kurz auszudrücken, „weniger ungesättigt“ erscheinen, als man nach ihren üblichen Strukturformeln erwarten sollte, so liegt der Gedanke nahe, daß Beziehungen irgendwelcher Art zwischen dem Hydroxyl und der Doppelbindung in der Seitenkette bestehen, durch die der Sättigungsgrad dieser Verbindungen erhöht wird.

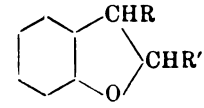
Auch rein chemische Tatsachen führen zu derartigen Überlegungen. Es sei nur daran erinnert, daß Oxystyrole vielfach so schwache Säuren sind, daß sie selbst aus Lösungen in überschüssigem starken Alkali durch

Digitized by Google

Äther oder Wasserdampf leicht entfernt werden können[1]), die Wirkung des phenolischen Hydroxyls in ihnen also nahezu aufgehoben zu sein scheint. Die Annahme, es könnten in solchen Verbindungen Mischungen der beiden Formen

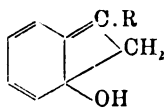


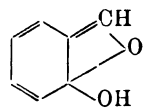
und

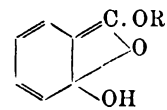


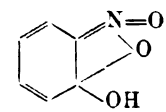
vorliegen, in denen das Gleichgewicht durch die äußeren Bedingungen bald nach dieser und bald nach jener Seite verschoben ist, trifft nicht zu. Denn eine Rückverwandlung der bicyclischen Formen in Styrole durch kaltes Alkali ist nach den bisherigen Erfahrungen nicht möglich; auch konnte z. B. in frisch dargestelltem o-Oxystyrol keine Beimengung von Cumaran nachgewiesen werden.

Man müßte daher entweder an weniger feste Bindungen, wie sie etwa durch Ausgleich von Partialvalenzen zustande kommen könnten, denken oder Formeln mit anderen bicyclischen Systemen konstruieren. Dies letztere hat bereits Guillaumin[2]) getan. Ausgehend von der bekannten Tatsache, daß die gesetzmäßigen Beziehungen, die im allgemeinen zwischen den Siedepunkten von Phenolen und ihren Äthern bestehen, für solche Phenole nicht zutreffen, die in *ortho*-Stellung zum Hydroxyl eine Seitenkette mit α-ständiger Doppelbindung enthalten, stellt er eine Reihe von bicyclischen Symbolen für die o-Oxystyrole, den Salicylaldehyd, die Salicylsäureester und das o-Nitrophenol auf, die diese Anomalie erklären sollen:









[1]) Vgl. Stoermer u. Kippe, Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 3994 (1903); Auwers, Ber. d. d. chem. Ges. **47**, 2339 (1914).

[2]) Bull. soc. chim. [4] **7**, 426 (1910).

Digitized by Google

Es wird dabei angenommen, daß die betreffenden Körper während des Siedens in diese Zustände übergehen, beim Erkalten sich jedoch wieder in echte monocyclische Phenole zurückverwandeln.

Ohne an dieser Hypothese im einzelnen Kritik zu üben, sei nur bemerkt, daß dieser und ähnliche Versuche, jene Siedepunktsanomalien zu erklären, dem spektrochemischen Verhalten dieser Substanzen nicht Rechnung tragen und besonders den optischen Unterschied zwischen den Oxystyrolen und den Verbindungen mit sauerstoffhaltiger Seitenkette nicht verständlich machen.

Aber auch das Verhältnis der Siedepunkte von freiem Phenol und Äther innerhalb der einzelnen Körpergruppen spricht bei genauerer Beobachtung nicht dafür, daß die verschiedenen Hydroxylverbindungen beim Sieden eine gleichartige Umwandlung erleiden. Die in Tabelle III verzeichneten freien Phenole sieden annähernd 30° und über 30° *tiefer* als ihre Methyläther; bei ihnen ist mithin das normale Verhältnis der Siedepunkte von Hydroxylderivat und Methyläther in das Gegenteil verkehrt. Dagegen sieden die o-Oxystyrole, wie Tab. IV zeigt, in der Regel etwas *höher* als ihre Methyläther oder doch kaum tiefer. Eine analoge Konstitutionsänderung, wie sie Guillaumin annimmt, sollte aber eine gleichförmigere Verschiebung der Siedepunkte hervorrufen, zumal die absolute Höhe der Siedepunkte bei allen diesen Körpern ziemlich gleich ist. Eine gewisse Siedepunktsanomalie liegt allerdings auch bei den o-Oxystyrolen vor, denn die *meta-* und *para*-Oxyderivate sieden *erheblich höher* als ihre Äther.

Eher würde mit den geschilderten Verhältnissen die Annahme vereinbar sein, daß Verbindungen vom Typus des Salicylaldehyds, des o-Oxyacetophenons und der Salicylsäureester im Gegensatz zu ihren Äthern in homogenem Zustand nicht reine Benzolderivate sind, sondern gewisse Mengen der chinoiden Nebenformen enthalten, während

Digitized by Google

die o-Oxystyrole echte Phenole sind, deren Eigentümlichkeiten in der oben angedeuteten Weise durch einen Ausgleich von Partialvalenzen hervorgerufen werden. Die spektrochemischen Daten widersprechen dieser Auffassung nicht; das verschiedene Verhältnis der Exaltationen von Stammsubstanz und Äther in den beiden Gruppen von Verbindungen würde ungezwungen aus jener Annahme folgen; und auch das besondere optische Verhalten der α-Methylderivate von o-Cumarsäureestern und o-Oxystyrolen ließe sich verstehen.

Ich verzichte darauf, dies im einzelnen auszuführen, denn diese Betrachtungen führen in das Gebiet der reinen Spekulation und lassen sich vorläufig experimentell in eindeutiger Weise weder stützen noch widerlegen. Man muß sich daher bis auf weiteres mit der Feststellung begnügen, daß bei den besprochenen aromatischen o-Oxyverbindungen Anomalien der physikalischen Konstanten verschiedener Art bestehen, die in den gebräuchlichen Konstitutionsformeln keine Begründung finden.

Einige der für diese Untersuchung erforderlichen Verbindungen haben die Herren Dr. M. Schmidt, Dr. F. Krollpfeiffer und cand. chem. W. Müller dargestellt, wofür ich ihnen bestens danke.

Experimentelles.

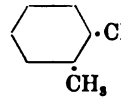
Styrol, ·CH:CH$_2$, 104,06.

Zimtsäure wurde bis zur beginnenden Zersetzung erhitzt und dann so lange auf dieser Temperatur gehalten, bis eine genügende Menge Kohlenwasserstoff übergegangen war. Das Destillat wurde durch Soda von etwa mitgerissener Säure befreit, getrocknet und nochmals bei gewöhnlichem Druck überdestilliert. Im Kolben blieb eine beträchtliche Menge des Polymerisationsproduktes zurück.

Digitized by Google

Siedep. = 140—142°. — $d_4^{12,4}$ = 0,9086; daraus $d_4^{18,15}$ = 0,9080. — d_4^{20} = 0,903. — n_α = 1,53853, n_D = 1,54472, n_β = 1,56184, n_γ = 1,57729 bei 18,15°. — n_D^{20} = 1,5416.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_8H_8F_4$	34,79	35,08	0,93	1,48
Gef.	35,88	36,22	1,28	2,11
EM	+ 1,09	+ 1,14	+ 0,35	+ 0,63
EΣ	+ 1,05	+ 1,10	+ 38 %	+ 43 %

o-Methylstyrol,  , 118,08.

Reine o-Methylzimtsäure wurde mit dem doppelten Gewicht bei 0° gesättigter Bromwasserstoffsäure verrieben, worauf man das Gemisch erst in der Kälte und darauf bei Zimmertemperatur stehen ließ. Die Anlagerung von Bromwasserstoff ging weit langsamer vor sich als bei der Zimtsäure, war jedoch nach etwa 10 Tagen vollendet. Die rohe *o-Methyl-β-bromdihydrozimtsäure*, eine harte, farblose Krystallmasse, schmolz nach dem Waschen mit Wasser bei 125—126°. Aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther wurde die Verbindung in derben, glasglänzenden Prismen vom gleichen Schmelzpunkt gewonnen.

0,1756 g gaben 0,1357 AgBr.

	Ber. für $C_{10}H_{11}O_2Br$	Gef.
Br	32,9	32,9

Zur Überführung in das *o-Methylstyrol* löste man die Säure in Soda auf und erwärmte ganz gelinde, bis die Menge des sich sofort abscheidenden Öls nicht mehr zunahm. Das abgehobene und über Chlorcalcium getrocknete Öl wurde zunächst unter gewöhnlichem Druck destilliert (I). Der Siedepunkt, der etwa bei 160° lag, konnte nicht genau bestimmt werden, da der Körper sich zum größten Teil polymerisierte. Das Destillat, ein farbloses Öl von süßlichem Geruch, wurde nochmals im Vakuum fraktioniert, wobei es unter 12 mm Druck kon-

Digitized by Google

stant und ohne Hinterlassung eines Rückstandes bei 55,4° überging (II).

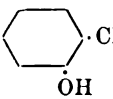
0,1488 g gaben 0,4992 CO_2 und 0,1154 H_2O.

	Ber. für C_9H_{10}	Gef.
C	91,5	91,5
H	8,5	8,7

I. $d_4^{12,5} = 0{,}9174$; daraus $d_4^{13,25} = 0{,}9168$. — $d_4^{20} = 0{,}911$. — $n_\alpha = 1{,}54219$, $n_D = 1{,}54817$, $n_\beta = 1{,}56499$, $n_\gamma = 1{,}58003$ bei 13,25°. — $n_D^{20} = 1{,}5451$.

II. $d_4^{13,4} = 0{,}9161$; daraus $d_4^{14,1} = 0{,}9155$. — $d_4^{20} = 0{,}911$. — $n_\alpha = 1{,}54175$, $n_D = 1{,}54765$, $n_\beta = 1{,}56444$, $n_\gamma = 1{,}57904$ bei 14,1°. — $n_D^{20} = 1{,}5450$.

		M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_9H_{10}O_1$		39,38	39,69	1,00	1,60
Gef.	I.	40,55	40,92	1,40	2,32
	II.	40,58	40,94	1,40	2,29
EM (Mittel)		+ 1,19	+ 1,24	+ 0,40	+ 0,71
EΣ	„	+ 1,01	+ 1,05	+ 40 %	+ 44 %

o-Oxystyrol,  120,06.

Diese Verbindung ist in reinem Zustand zuerst von Fries und Fickewirth[1]) durch Erhitzen von o-Cumarsäure unter stark vermindertem Druck erhalten worden. Ein nach dieser einfachen und ziemlich ausgiebigen Methode dargestelltes Präparat erstarrte rasch zu schneeweißen Nadeln, die den von jenen Autoren angegebenen Schmelzpunkt 29° besaßen. Dagegen siedete der Körper unter 12 mm Druck bereits bei 93—94°, während Fries und Fickewirth Siedep.$_{15}$ = 108° fanden.

In unterkühltem Zustand betrug die Dichte bei 19.2° 1,0609, woraus sich $d_4^{20} = 1{,}060$ berechnet. Für die Ermittelung der Molrefraktion wurde die Dichte ein zweites Mal oberhalb des Schmelzpunktes der Substanz bestimmt: hierbei ergab sich $d_4^{35,5} = 1{,}0468$, woraus $d_4^{35,7} = 1{,}0466$

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 369 (1908).

Digitized by Google

und $d_4^{36,4} = 1{,}0460$. Die Brechungsindices wurden zweimal bei etwas verschiedenen Temperaturen bestimmt.

Ia. $n_\alpha = 1{,}56997$, $n_D = 1{,}57724$, $n_\beta = 1{,}59661$, $n_\gamma = 1{,}61474$ bei 35,7°.

Ib. $n_\alpha = 1{,}56948$, $n_D = 1{,}57683$, $n_\beta = 1{,}59609$, $n_\gamma = 1{,}61426$ bei 36,4°.

		M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_8H_8O'F_4$		36,31	36,60	0,94	1,50
Gef.	Ia	37,65	38,04	1,43	2,38
	Ib	37,64	38,04	1,43	2,39
EM		+ 1,34	+ 1,44	+ 0,49	+ 0,89
EΣ		+ 1,12	+ 1,20	+ 52 %	+ 59 %

Methyläther des o-Oxystyrols, 134,08.

Diese Substanz ist bereits vor langer Zeit von Perkin sen.[1]) gewonnen worden, als er das Anlagerungsprodukt von Jodwasserstoffsäure an den Cumarsäuremethyläther durch Soda zersetzte. Dieses Verfahren liefert jedoch nach den Erfahrungen von Pschorr und Einbeck[2]) wenig günstige Ausbeuten. Die Versuche der eben genannten Forscher, die Verbindung durch Abspaltung von Wasser aus dem o-Methoxyphenylmethylcarbinol darzustellen, waren erfolglos. Dagegen gelang Klages[3]) die Umwandlung dieses Carbinols in das Styrol auf dem Umwege über das entsprechende Chlorid. Für die Zwecke dieser Untersuchung wurde die Substanz ähnlich wie der Stammkörper durch Erhitzen von o-Cumarsäuremethyläther im Vakuum dargestellt; ein Weg, der für die Gewinnung kleinerer Mengen dieser Substanz am bequemsten sein dürfte.

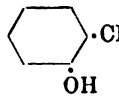
Siedep.$_{12}$ = 83—84°; Klages und Eppelsheim: Siedep.$_{11}$ = 82—83°. — $d_4^{17,2} = 1{,}0049$; daraus $d_4^{17,4} = 1{,}0047$. — $d_4^{20} = 1{,}002$; Perkin: 1,004[4]); Klages: 0,998.[4]) — $n_\alpha = 1{,}55016$, $n_D = 1{,}55701$, $n_\beta = 1{,}57526$, $n_\gamma = 1{,}59233$ bei 17,4°. — $n_D^{20} = 1{,}5558$; Klages: 1,5517.[4])

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **11**, 515 (1878).
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 2077 (1905).
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 3584 (1903).
[4]) Umgerechnet aus den Originalzahlen.

Digitized by Google

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_9H_{10}O$	41,02	41,34	1,02	1,62
Gef.	42,52	42,96	1,60	2,66
EM	+ 1,50	+ 1,62	+ 0,58	+ 1,04
EΣ	+ 1,12	+ 1,21	+ 57 %	+ 64 %

Aus den Beobachtungen von Klages berechnet sich $M_D = 43{,}09$ und $E\Sigma_D = +1{,}28$.

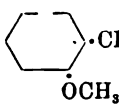
o-Propenylphenol (o-Anol),  134,08.

Der Körper wurde nach dem Verfahren von Pauly und v. Buttlar[1]) aus reinem Salicylaldehyd bereitet' wobei man sich im einzelnen an die von Claisen und Eisleb[2]) für die analoge Darstellung des o-Isoeugenols gegebene Vorschrift hielt.

Das durch Destillation im Vakuum gereinigte Präparat schmolz bei 33—35°; durch Umkrystallisieren aus Petroläther stieg der Schmelzpunkt auf 37—38°. Pauly und v. Buttlar fanden 34,8°.

Siedep.$_{18}$ = 119,4—119,8°; P. u. v. B.: Siedep.$_{11}$ = 112—113°. — $d_4^{13,9} = 1{,}0441$; daraus $d_4^{14,25} = 1{,}0438$. — $d_4^{20} = 1{,}039$. — $n_\alpha = 1{,}57670$, $n_D = 1{,}58368$, $n_\beta = 1{,}60310$, $n_\gamma = 1{,}62110$ bei 14,25°. — $n_D^{20} = 1{,}5811$.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_9H_{10}O$	40,91	41,22	1,01	1,61
Gef.	42,55	42,97	1,58	2,64
EM	+ 1,64	+ 1,75	+ 0,57	+ 1,03
EΣ	+ 1,22	+ 1,31	+ 56 %	+ 64 %

o-Propenylphenolmethyl-äther (o-Anethol),  148,10.

Ein Präparat dieses Körpers wurde von Hrn. Claisen dankenswerterweise zur Verfügung gestellt. Es wurde einmal im ursprünglichen Zustand und einmal nach der

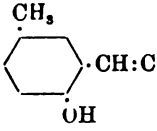
[1]) Diese Annalen **383**, 280 (1911).
[2]) Diese Annalen **401**, 53 (1913).

Digitized by Google

Destillation im Vakuum untersucht. Da die beiden Reihen von Bestimmungen sich nahezu decken, gebe ich hier nur die zweite wieder.

Siedep.$_{12}$ = 102,4—103,4°. — $d_4^{15,0}$ = 0,9962; Claisen: 0,9952. — d_4^{20} = 0,992. — n_α = 1,55318, n_D = 1,55968, n_β = 1,57766, n_γ = 1,59423 bei 15,0°. — n_D^{20} = 1,5574.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{10}H_{12}O$	45,62	45,95	1,09	1,73
Gef.	47,59	48,05	1,72	2,87
EM	+ 1,97	+ 2,10	+ 0,63	+ 1,14
EΣ	+ 1,33	+ 1,42	+ 58 %	+ 66 %

o-Propenyl-p-kresol,  148,10.

Der Körper wurde nach den Angaben von Claisen und Eisleb[1]) durch Erhitzen von o-Allyl-p-kresol mit starker Kalilauge dargestellt, nur erhitzte man das Gemisch nicht 3 Stunden auf 140—145°, sondern 1 Stunde auf 170°. Die Ausbeute war gut, denn bei der Rektifikation war der Vorlauf, der noch unveränderte Allylverbindung enthalten konnte, nur gering. Das Präparat siedete unter 14 mm Druck bei 126—128°, was mit der Beobachtung von Claisen und Eisleb: Siedep.$_{11}$ 120° bis 124° genügend übereinstimmt.

$d_4^{9,1}$ = 1,0290; daraus $d_4^{9,0}$ = 1,0291. — d_4^{20} = 1,019. — n_α = 1,57101, n_D = 1,57768, n_β = 1,59639, n_γ = 1,61410 bei 9,0°. — n_D^{20} = 1,5727.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{10}H_{12}O'$	45,50	45,84	1,08	1,73
Gef.	47,29	47,74	1,70	2,88
EM	+ 1,79	+ 1,90	+ 0,62	+ 1,15
EΣ	+ 1,21	+ 1,28	+ 57 %	+ 66 %

Methyläther des o-Propenyl-p-kresols, 162,11.

16 g des Phenols wurden in 60 ccm doppelt normaler Natronlauge gelöst und mit überschüssigem Dimethyl-

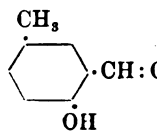
[1]) Diese Annalen **401**, 45 (1913).

Digitized by Google

sulfat methyliert. Nach der üblichen Reinigung siedete der Äther unter 19 mm Druck konstant bei 127,5 bis 128°.

$d_4^{21,1} = 0{,}9857$; daraus $d_4^{21,25} = 0{,}9856$. — $d_4^{20} = 0{,}979$. — $n_\alpha = 1{,}54948$, $n_D = 1{,}55573$, $n_\beta = 1{,}57349$, $n_\gamma = 1{,}59021$ bei 12,25°. — $n_D^{20} = 1{,}5522$.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{11}H_{14}O'$	50,22	50,57	1,16	1,85
Gef.	52,36	52,85	1,88	3,16
EM	+ 2,14	+ 2,28	+ 0,72	+ 1,31
EΣ	+ 1,32	+ 1,41	+ 62%	+ 71%

2′,2′,5-Trimethyl-2-oxystyrol,  , 162,11.

Die Gewinnung dieses Körpers aus p-Homosalicylaldehyd und Magnesiumbromisopropyl ist bereits bei anderer Gelegenheit beschrieben worden.[1])

Es wurden Präparate zweier Darstellungen untersucht.

I. Siedep.$_{18}$ = 121—121,4°. — $d_4^{18,2} = 0{,}9933$. — $d_4^{20} = 0{,}992$. — $n_\alpha = 1{,}54617$, $n_D = 1{,}55198$, $n_\beta = 1{,}56708$, $n_\gamma = 1{,}58082$ bei 18,2°. — $n_D^{20} = 1{,}5512$.

II. Siedep.$_{18}$ = 126,6°. — $d_4^{21,4} = 0{,}9913$; daraus $d_4^{21,5} = 0{,}9912$. — $d_4^{20} = 0{,}993$. — $n_\alpha = 1{,}54430$, $n_D = 1{,}55013$, $n_\beta = 1{,}56502$, $n_\gamma = 1{,}57869$ bei 21,5°. — $n_D = 1{,}5508$.

		M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{11}H_{14}O'$		50,10	50,45	1,15	1,84
Gef.	I	51,69	52,15	1,63	2,69
	II	51,65	52,11	1,62	2,68
EM (Mittel)		+ 1,57	+ 1,68	+ 0,48	+ 0,85
EΣ	„	+ 0,97	+ 1,04	+ 42%	+ 46%

Um zu prüfen, wie rasch sich der Körper bei gewöhnlicher Temperatur polymerisiert, wurde eines der beiden Präparate, nachdem es 24 Stunden eingeschmolzen aufbewahrt worden war, nochmals untersucht. Die ge-

[1]) Auwers, Ber. d. d. chem. Ges. **47**, 2349 (1914).

Digitized by Google

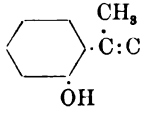
fundenen Werte wichen so wenig von denen der frisch destillierten Präparate ab, daß von einer nennenswerten Polymerisation nicht die Rede sein konnte.

Methyläther des 2',2',5-Trimethyl-2-oxystyrols, 176,13.

Mit Dimethylsulfat dargestellt.[1])

Siedep.$_{11}$ = 117,2—117,6°. — $d_4^{17,0}$ = 0,9679. — d_4^{20} = 0,965. — n_α = 1,53681, n_D = 1,54253, n_β = 1,55778, n_γ = 1,57181 bei 17,05°. — n_D^{20} = 1,5412.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{12}H_{16}O$	54,81	55,19	1,23	1,96
Gef.	56,82	57,32	1,83	3,04
EM	+ 2,01	+ 2,13	+ 0,60	+ 1,08
EΣ	+ 1,14	+ 1,21	+ 49%	+ 55%

1'-Methyl-2-oxystyrol, (o-Isopropenylphenol)  , 134,08.

Ein Präparat dieser Verbindung wurde nach der Vorschrift von Béhal und Tiffeneau[2]) aus Salicylsäuremethylester und überschüssigem Magnesiumjodmethyl (3 Mol.-Gew.) dargestellt.

Da Zweifel an der Reinheit des so gewonnenen Produktes aufstiegen, wurde in einem zweiten Versuch zunächst genau in der beim *meta*-Derivat beschriebenen Weise (s. unten) das *Acetat* des Körpers bereitet und dieses dann zum freien Phenol verseift.

Die Reinheit der Acetylverbindung wurde durch eine Verbrennung festgestellt.

0,1471 g gaben 0,4056 CO_2 und 0,0924 H_2O.

	Ber. für $C_{11}H_{12}O_2$	Gef.
C	75,0	75,2
H	6,9	7,0

Der Körper, ein farbloses Öl, siedete unter 11 mm Druck bei 104,6—106,4°. Die Konstanten wurden von

[1]) a. a. O, S. 2350.

[2]) Bull. soc. chim. [4] **3**, 315 (1908).

Digitized by Google

der zwischen 104,6 und 105,6° übergehenden Fraktion (I) und von dem bei 105,6—106,4° siedenden Anteil (II) bestimmt.

I. $d_4^{18,4} = 1{,}0476$; daraus $d_4^{18,5} = 1{,}0475$. — $d_4^{20} = 1{,}042$. — $n_\alpha = 1{,}51351$, $n_D = 1{,}51770$, $n_\beta = 1{,}52998$, $n_\gamma = 1{,}54048$ bei 13,5°. — $n_D^{20} = 1{,}5148$.

II. $d_4^{18,4} = 1{,}0482$; daraus $d_4^{18,5} = 1{,}0481$. — $d_4^{20} = 1{,}042$. — $n_\alpha = 1{,}51327$, $n_D = 1{,}51754$, $n_\beta = 1{,}52983$, $n_\gamma = 1{,}54030$ bei 13,5°. — $n_D^{20} = 1{,}5146$.

		M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{11}H_{12}O{\cdot}O''\Gamma_4$ (176,10)		50,22	50,58	1,17	1,87
Gef.	I	50,57	50,92	1,36	2,21
	II	50,52	50,88	1,37	2,22
EM (Mittel)		+ 0,33	+ 0,32	+ 0,20	+ 0,35
EΣ	„	+ 0,19	+ 0,18	+ 17%	+ 19%

Das freie *1'-Methyl-2-oxystyrol*, das gleichfalls ein farbloses Öl ist, siedet nach Béhal und Tiffeneau gegen 204°. Für das unmittelbar aus Salicylsäuremethylester dargestellte Präparat (I) wurde Siedep.$_9$ = 80—81° gefunden; für das aus dem Acetat gewonnene Präparat (IIa) Siedep.$_{11}$ = 83,4—83,8°. Diese Probe untersuchte man nach 24stündigem Stehen noch einmal (IIb), um festzustellen, ob in dieser Zeit bereits eine merkliche Polymerisation stattgefunden habe, was nicht der Fall war. Auch vom Vor- und Nachlauf des Präparats II wurden die physikalischen Konstanten bestimmt. Die gefundenen Werte decken sich nahezu mit denen der Hauptfraktion und brauchen daher nicht besonders aufgeführt zu werden.

I. $d_4^{18,7} = 1{,}0294$; daraus $d_4^{18,5} = 1{,}0296$. — $d_4^{20} = 1{,}028$. — $n_\alpha = 1{,}54328$, $n_D = 1{,}54904$, $n_\beta = 1{,}56368$, $n_\gamma = 1{,}57699$ bei 18,5°. — $n_D^{20} = 1{,}5484$.

IIa. $d_4^{14,05} = 1{,}0309$; daraus $d_4^{14,55} = 1{,}0304$. — $d_4^{20} = 1{,}026$. — $n_\alpha = 1{,}54905$, $n_D = 1{,}55434$, $n_\beta = 1{,}56954$, $n_\gamma = 1{,}58305$ bei 14,55°. — $n_D^{20} = 1{,}5519$.

IIb. $d_4^{14,05} = 1{,}0309$; daraus $d_4^{14,5} = 1{,}0302$. — $d_4^{20} = 1{,}026$. — $n_\alpha = 1{,}54963$, $n_D = 1{,}55496$, $n_\beta = 1{,}57019$, $n_\gamma = 1{,}58343$ bei 14,8°. — $n_D^{20} = 1{,}5526$.

Digitized by Google

		M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_9H_{10}O'|^=_4$		40,91	41,22	1,01	1,61
Gef.	I	41,07	41,43	1,27	2,09
	IIa	41,39	41,72	1,27	2,10
	IIb	41,44	41,77	1,27	2,08
EM (Mittel aus IIa u. IIb)		+ 0,51	+ 0,53	+ 0,26	+ 0,48
$E_4\Sigma$ („ „ „ „ „)		+ 0,38	+ 0,40	+ 26%	+ 30%

Methyläther des 1'-Methyl-2-oxystyrols, 148,10

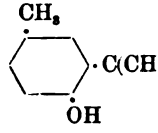
Wurde aus dem Phenol in der üblichen Weise mit Dimethylsulfat dargestellt.

Farbloses Öl, das unter 11 mm Druck bei 85,2° siedet. Unter gewöhnlichem Druck liegt der Siedepunkt nach Béhal und Tiffeneau[1]) bei 198—199°.

$d_4^{14,25} = 0{,}9887$; daraus $d_4^{14,85} = 0{,}9882$. — $d_4^{20} = 0{,}984$. — $n_\alpha = 1{,}53074$, $n_D = 1{,}53575$, $n_\beta = 1{,}55005$, $n_\gamma = 1{,}56252$ bei 14,85°. — $n_D^{20} = 1{,}5335$.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{10}H_{12}O'|^=_4$	45,62	45,95	1,09	1,73
Gef.	46,35	46,71	1,40	2,29
EM	+ 0,73	+ 0,76	+ 0,31	+ 0,54
$E\Sigma$	+ 0,49	+ 0,51	+ 28%	+ 31%

Aus den Beobachtungen der genannten Autoren berechnet sich: $d_4^{20} = 0{,}982$, $n_D^{20} = 1{,}5311$, $M_D = 46{,}67$, $E\Sigma_D = +\,0{,}49$.

1',5-Dimethyl-2-oxystyrol, (*o-Isopropenyl-p-kresol*)  , 148,10.

Dieser Körper ist zuerst von Fries und Fickewirth[2]) durch Erhitzen der entsprechenden Dimethyl-o-cumarsäure gewonnen worden. Später stellte Guillaumin[3]) die Verbindung dar, indem er zunächst p-Kresotinsäuremethylester durch Magnesiumjodmethyl in Dimethyl-

[1]) a. a. O., S. 316.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 372 (1908); diese Annalen **379**, 95, Anm. (1911)

[3]) Bull. soc. chim. [4] 7, 379 ff. (1910).

Digitized by Google

p-kresylcarbinol verwandelte und aus diesem dann durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid Wasser abspaltete.

Wir haben Präparate nach beiden Methoden hergestellt, nur die Umwandlung des Carbinols in das Styrol durch einfache Destillation bewirkt.

I. Aus p-Kresotinsäureester. — Siedep.$_{18}$ = 103—104°. — $d_4^{18,8}$ = 1,0078; daraus $d_4^{18,4}$ = 1,0082. — d_4^{20} = 1,007; Guillaumin: 1,012.[1]) — n_α = 1,54373, n_D = 1,54939, n_β = 1,56360, n_γ = 1,57649 bei 18,4°. — n_D^{20} = 1,5487; G.: 1,5478.[1])

II. Aus Dimethyl-o-cumarsäure. — Siedep.$_{30}$ = 119—120°. — $d_4^{18,5}$ = 1,0131; daraus $d_4^{18,2}$ = 1,0134. — d_4^{20} = 1,012. — n_α = 1,54635, n_D = 1,55216, n_β = 1,56638, n_γ = 1,57902 bei 18,2°. — n_D^{20} = 1,5514.

		M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{10}H_{12}O$		45,50	45,84	1,08	1,73
Gef.	I	46,35	46,75	1,40	2,29
	II	46,30	46,71	1,40	2,27
EM (Mittel)		+ 0,83	+ 0,89	+ 0,32	+ 0,55
EΣ	„	+ **0,56**	+ **0,60**	+ **30%**	+ **32%**

Methyläther des 1',5-Dimethyl-2-oxystyrols, 162,11.

Auch diese Substanz hat bereits Guillaumin[2]) dargestellt, und zwar auf ähnliche Weise wie das freie Phenol. Unser Präparat wurde durch Methylierung der Oxyverbindung mit Dimethylsulfat gewonnen.

Siedep.$_{17}$ = 104,8—105,0°; G.: Siedep.$_{18}$ = 105—107°. — $d_4^{17,6}$ = 0,9661. — d_4^{20} = 0,964; G.: 0,963. — n_α = 1,52567, n_D = 1,53083, n_β = 1,54450, n_γ = 1,55686 bei 17,6°. — n_D^{20} = 1,5298; G.: 1,5296.

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{11}H_{14}O$	50,22	50,57	1,16	1,85
Gef.	51,48	51,90	1,53	2,52
EM	+ 1,26	+ 1,33	+ 0,37	+ 0,67
EΣ	+ **0,78**	+ **0,82**	+ **32%**	+ **36%**

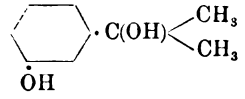
[1]) Aus den Originaldaten berechnet.

[2]) Bull soc. chim. [4] **7**, 338 (1910).

Digitized by Google

Aus den Beobachtungen von Guillaumin berechnet sich $M_D = 51{,}92$ und $E\Sigma_D = +0{,}83$.

1′,3-Dioxyisopropylbenzol,
(m-[1′-Oxyisopropyl]-phenol)



Zu einer absolut-ätherischen Lösung von Magnesiumjodmethyl, die aus 24 g Magnesium und 150 g Jodmethyl bereitet worden war, ließ man 46 g m-Oxybenzoesäureester, gleichfalls in ätherischer Lösung, zutropfen. Es fand eine lebhafte Umsetzung statt, die von Zeit zu Zeit durch Eintauchen des Kolbens in kaltes Wasser gemäßigt wurde. Das schwer lösliche Kondensationsprodukt begann sich schon frühzeitig abzuscheiden, und man mußte durch heftiges Schütteln dafür sorgen, daß der immer dicker werdende Brei gleichförmig verteilt wurde. Zum Schluß erwärmte man das Gemisch noch 2 Stunden auf dem Wasserbade, zersetzte nach dem Erkalten das zu einer festen Masse erstarrte Reaktionsprodukt mit Eis und verdünnter Schwefelsäure, zog die wäßrige Schicht wiederholt mit Äther aus, entfernte etwas frei gewordenes Jod mit Natriumthiosulfat und destillierte schließlich den Äther ab. Den halbfesten Rückstand kochte man 2 Stunden mit 20prozentiger alkoholischer Kalilauge, um etwa noch vorhandenen Ester zu verseifen, dampfte die Lösung ein und fällte nach dem Verdünnen mit Wasser das Phenol durch Einleiten von Kohlendioxyd aus. Die Ausbeute betrug etwa 35 g.

Der Körper läßt sich am vorteilhaftesten aus heißem Wasser umkrystallisieren, aus dem er sich in diamantglänzenden kleinen Prismen vom Schmelzp. 105—106° abscheidet. Auch heißes Benzol ist ein gutes Krystallisationsmittel. In Alkohol und Äther ist die Verbindung sehr leicht löslich, in kaltem Wasser mäßig. Mit Eisenchlorid färbt sich die wäßrige Lösung des Körpers blau.

Digitized by Google

0,1650 g gaben 0,4312 CO_2 und 0,1141 H_2O.

	Ber. für $C_9H_{12}O_2$	Gef.
C	71,0	71,3
H	7,9	7,7[1])

1'-Methyl-3-oxystyrol, 134,08.
(m-Isopropenylphenol)

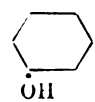
Das *Acetat* dieses Phenols wurde durch 10stündiges Kochen des Phenolalkohols mit der $2^1/_2$fachen Menge Essigsäureanhydrid erhalten. Man destillierte die entstandene Essigsäure und das überschüssige Anhydrid im Vakuum ab und rektifizierte den Rückstand gleichfalls unter vermindertem Druck.

Das Acetat ist ein farbloses Öl, das unter 12 mm Druck bei 124° siedet.

0,1533 g gaben 0,4242 CO_2 und 0,0969 H_2O.

	Ber. für $C_{11}H_{12}O_2$	Gef.
C	75,0	75,5
H	6,9	7,1

[1]) Das *m-[α-Oxyäthyl]-phenol,* und das

m-[α-Oxypropyl]-phenol,  wurden in ähnlicher Weise aus m-Oxybenzaldehyd (1 Mol.-Gew.), Jodmethyl bzw. Bromäthyl ($2^1/_2$ Mol.-Gew.) und Magnesium ($2^1/_2$ At.-Gew.) dargestellt. Nach der Zersetzung des Reaktionsproduktes mit Eis und Schwefelsäure schüttelte man die ätherische Schicht mehrfach mit kleinen Mengen Natriumbisulfitlösung durch, um etwa unveränderten Aldehyd zu entfernen. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben die Carbinole als krystallinische Massen zurück, die aus heißem Wasser oder Benzol leicht umkrystallisiert werden konnten.

Das *Äthyl*derivat krystallisiert aus heißem Wasser in kurzen, derben, glasglänzenden Prismen; aus Benzol in feinen, sternförmig verwachsenen Nadeln. Es wird von Wasser schon in der Kälte ziemlich leicht aufgenommen, sehr leicht von Alkohol und Äther, schwerer von kaltem Benzol. Durch Eisenchlorid wird die wäßrige Lösung blauviolett gefärbt. Der Körper schmilzt bei 107°, siedet

Digitized by Google

Zur optischen Untersuchung dienten zwei Präparate verschiedener Darstellungen.

I. $d_4^{13,35} = 1{,}0619$; daraus $d_4^{14,1} = 1{,}0612$. — $d_4^{20} = 1{,}056$. — $n_\alpha = 1{,}52765$, $n_D = 1{,}53252$, $n_\beta = 1{,}54651$, $n_\gamma = 1{,}55872$ bei 14,1°. — $n_D^{20} = 1{,}5299$.

II. $d_4^{14,0} = 1{,}0603$; daraus $d_4^{18,8} = 1{,}0605$. — $d_4^{20} = 1{,}055$. — $n_\alpha = 1{,}52739$, $n_D = 1{,}53227$, $n_\beta = 1{,}54627$, $n_\gamma = 1{,}55830$ bei 13,8°. — $n_D^{20} = 1{,}5295$.

		M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{11}H_{12}O^{\cdot}O''\overline{\ }_4$ (176,10)		50,22	50,58	1,17	1,87
Gef.	I.	51,07	51,46	1,52	2,49
	II.	51,08	51,48	1,52	2,48
EM (Mittel)		+ 0,86	+ 0,89	+ 0,35	+ 0,62
$E\Sigma$	„	+ 0,48	+ 0,51	+ 30 %	+ 33 %

Durch Erwärmen mit alkoholischer Lauge auf dem Wasserbade wurde die Acetylverbindung ziemlich langsam verseift. Das durch Ansäuern in Freiheit gesetzte Phenol wurde in ätherischer Lösung über Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum rektifiziert.

Das *1'-Methyl-3-oxystyrol* ist ein schwerflüssiges, farbloses Öl, das unter 11 mm Druck bei 119° siedet. In mäßig starker Natronlauge löst es sich klar auf; beim Verdünnen mit Wasser wird es z. T. wieder abgeschieden.

0,1528 g gaben 0,4475 CO_2 und 0,1035 H_2O.

	Ber. für $C_9H_{10}O$	Gef.
C	80,5	79,9
H	7,5	7,6

unter 13 mm Druck bei 177° und läßt sich in kleineren Mengen auch unter gewöhnlichem Druck ohne Zersetzung destillieren.

0,1635 g gaben 0,4286 CO_2 und 0,1168 H_2O.

	Ber. für $C_9H_{12}O_2$	Gef.
C	71,0	71,5
H	8,0	8,0

Die *Methyl*verbindung ähnelt in der Art des Krystallisierens, den Löslichkeitsverhältnissen und der Färbung mit Eisenchlorid ganz dem Homologen. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 118°.

0,1648 g gaben 0,4213 CO_2 und 0,1085 H_2O.

	Ber. für $C_8H_{10}O_2$	Gef.
C	69,5	69,7
H	7,3	7,4

Digitized by Google

Ein Präparat wurde einmal unmittelbar nach der Darstellung (Ia), dann nach 70stündigem Stehen (Ib) und schließlich nach erneuter Destillation (Ic) untersucht. Die physikalischen Konstanten der drei Proben wichen nur unbedeutend voneinander ab, woraus folgt, daß sich der Körper nur langsam polymerisiert und oxydiert.

Ia. $d_4^{13,3} = 1{,}0473$; daraus $d_4^{8,0} = 1{,}0476$. — $d_4^{20} = 1{,}041$. — $n_\alpha = 1{,}56721$, $n_D = 1{,}57337$, $n_\beta = 1{,}59064$, $n_\gamma = 1{,}60612$ bei 13,0°. — $n_D^{20} = 1{,}5702$.

Ib. $d_4^{14,5} = 1{,}0504$; daraus $d_4^{12,0} = 1{,}0499$. — $d_4^{20} = 1{,}043$. — $n_\alpha = 1{,}56770$, $n_D = 1{,}57385$, $n_\beta = 1{,}59103$, $n_\gamma = 1{,}60646$ bei 12,0°. — $n_D^{20} = 1{,}5702$.

Ic. $d_4^{14,35} = 1{,}0495$; daraus $d_4^{11,95} = 1{,}0490$. — $d_4^{20} = 1{,}042$. — $n_\alpha = 1{,}56879$, $n_D = 1{,}57495$, $n_\beta = 1{,}59227$, $n_\gamma = 1{,}60790$ bei 11,95°. — $n_D^{20} = 1{,}5713$.

		M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_9H_{10}O^1F_4$		40,91	41,22	1,01	1,61
Gef.	Ia	41,82	42,20	1,41	2,33
	Ib	41,76	42,12	1,40	2,31
	Ic	41,86	42,23	1,41	2,33
EM (Mittel von Ia u. Ic)		+ 0,93	+ 1,00	+ 0,40	+ 0,72
EΣ („ „ Ia „ Ic)		+ 0,69	+ 0,75	+ 40 %	+ 46 %

Um dieses ölige Phenol durch ein festes Derivat zu charakterisieren, kondensierte man es mit Chloressigsäure. Man erhitzte eine Lösung äquimolekularer Mengen beider Substanzen in Natronlauge so lange, bis eine Probe beim Ansäuern einen rasch erstarrenden Niederschlag fallen ließ. Das Rohprodukt wurde zweimal aus Petroläther und dann noch einmal aus verdünntem Methylalkohol umkrystallisiert.

Die *3-(1'-Methylstyr)-oxyessigsäure* (3-Isopropenylphenoxyessigsäure) krystallisiert in flachen, glänzenden Nädelchen, schmilzt bei 98° und ist im allgemeinen leicht löslich.

38,02 mg gaben 96,75 mg CO_2 und 23,3 mg H_2O.

	Ber. für $C_{11}H_{12}O_3$	Gef.
C	68,7	68,6
H	6,3	6,9

Digitized by Google

Methyläther des 1'-Methyl-3-oxystyrols, 148,10.

Wurde aus dem freien Phenol mit Natriummethylat und Jodmethyl dargestellt und in üblicher Weise gereinigt. Namentlich schüttelte man die ätherische Lösung des Rohprodukts mehrfach mit starker Lauge durch, bis beim Ansäuern des letzten alkalischen Auszuges nicht mehr die geringste Trübung auftrat.

Der Methyläther, ein farbloses Öl vom Siedep. 99° unter 12 mm Druck, wurde einmal nach der Darstellung (Ia) und ein zweites Mal nach erneuter Rektifikation (Ib) untersucht.

Ia. $d_4^{11,8} = 0{,}9985$. — $d_4^{20} = 0{,}991$. — $n_\alpha = 1{,}54020$, $n_D = 1{,}54574$, $n_\beta = 1{,}56124$, $n_\gamma = 1{,}57504$ bei 11,8°. — $n_D^{20} = 1{,}5420$.

Ib. $d_4^{11,6} = 0{,}9981$, daraus $d_4^{11,75} = 0{,}9980$. — $d_4^{20} = 0{,}990$. — $n_\alpha = 1{,}54059$, $n_D = 1{,}54606$, $n_\beta = 1{,}56178$, $n_\gamma = 1{,}57560$ bei 11,75°. — $n_D^{20} = 1{,}5424$.

		M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Ber. für $C_{10}H_{12}O$		45,62	45,95	1,09	1,73
Gef.	Ia	46,55	46,96	1,50	2,47
	Ib	46,60	46,99	1,51	2,48
E M (Mittel)		+ 0,96	+ 1,02	+ 0,42	+ 0,75
E Σ („)		+ 0,64	+ 0,69	+ 39 %	+ 43 %

Béhal und Tiffeneau[1]), die den Körper aus dem Methyläther des m-Oxybenzoesäuremethylesters durch Einwirkung von 3 Mol.-Gew. Magnesiumjodmethyl darstellten, fanden Siedep.$_{770} = 216$—$217°$, $d^{21} = 0{,}9878$ und $n_D^{21} = 1{,}5417$. Daraus berechnet sich: $d_4^{20} = 0{,}987$, $n_D^{20} = 1{,}541$, $M_D = 47{,}26$, $E\Sigma_D = + 0{,}88$.

[1]) Bull. soc. chim. [4] **3**, 317ff. (1908).

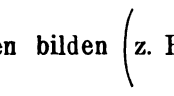
Digitized by Google

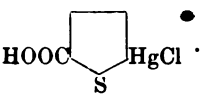
[Mitteilungen aus dem chemischen Institut der technischen Hochschule Karlsruhe.]

Studien in der Thiophenreihe.[1])
VII. Über Quecksilber- und Arsen-Thiophenverbindungen;

von *Wilhelm Steinkopf.*

(Eingelaufen am 10. April 1916.)

In einer früheren Arbeit haben Steinkopf und Bauermeister[2]) das Verhalten verschiedener Thiophenderivate gegen Quecksilberchlorid untersucht und u. a gefunden, daß negativ substituierte Thiophene sich dabei insofern verschieden verhalten, als 2-halogenierte Thiophene wie die nicht substituierten normale Quecksilberchloridverbindungen bilden (z. B. ), während das 2-Nitrothiophen mit Sublimat in diesem Sinne nicht reagiert. Bei der Untersuchung der *2-Thiophencarbonsäure* hat sich nun gezeigt, daß bei der Einwirkung von Sublimat *zwei* Quecksilberverbindungen gebildet werden, beide offenbar von der Konstitution:

I 

Beide Körper zeigen gleichen Zersetzungspunkt und lösen sich in verdünntem Natron und Natriumcarbonat. In

[1]) VI. Mitteilung: diese Annalen **407**, 94 (1914). — Diese und die folgenden Mitteilungen werden veröffentlicht, obwohl die betr. Arbeiten noch nicht völlig abgeschlossen sind, da ich vom Sommer 1915 an bis vor kurzem beim Militär war und auch jetzt in absehbarer Zeit zu ihrer Weiterführung nicht kommen werde.

[2]) Steinkopf und Bauermeister, diese Annalen **403**, 50 (1914).

Digitized by Google

verdünntem Ammoniak löst sich dagegen nur der eine, der andere nicht. Wird der darin unlösliche in Natron- oder Sodalösung gelöst und dann mit verdünnter Salzsäure ausgefällt, so löst er sich ebenfalls leicht in Ammoniak. Worauf der geringe Unterschied in der Löslichkeit beruht, wurde bisher nicht ermittelt.

Bei der früher beschriebenen Einwirkung[1]) von 1 Mol Jodnatrium auf 2-Quecksilberchloridthiophen war es auffallend, daß neben dem erwarteten 2-Quecksilberjodidthiophen stets in erheblicher Menge 2,2'-Quecksilberdithienyl entstand; dies konnte nur aus 2 Mol Quecksilberjodidthiophen unter Abspaltung von Quecksilberjodid gebildet werden, entsprechend der Gleichung:

$$2\,C_4H_3S.HgJ \rightarrow (C_4H_3S)_2Hg + HgJ_2.$$

Das Quecksilberjodid ließ sich aber selbst beim Versetzen der acetonischen Lösung mit Wasser als solches nicht nachweisen; es mußte also mit einem Teil des Jodnatriums zu der löslichen Doppelverbindung $HgJ_2.2\,NaJ$ zusammengetreten sein. Es war daher anzunehmen, daß man bei Anwendung genügender Mengen Jodnatriums auf Quecksilberchloridthiophen die Bildung des Jodids ganz ausschalten und einen quantitativen Übergang desselben in Quecksilberdithienyl erzielen könne. Dies war auch in der Tat der Fall. Sowohl bei der Einwirkung von 2 Mol Jodnatrium auf 1 Mol Quecksilber*chlorid*thiophen wie von 1 Mol Jodnatrium auf 1 Mol Quecksilber*jodid*thiophen erhält man *Quecksilberdithienyl* nach den Gleichungen:

$$2\,C_4H_3S.HgCl + 4\,NaJ = (C_4H_3S)_2Hg + 2\,NaCl + HgJ_2.2\,NaJ;$$
$$2\,C_4H_3S.HgJ + 2\,NaJ = (C_4H_3S)_2Hg + HgJ_2.2\,NaJ$$

in fast quantitativer Ausbeute und tadelloser Reinheit. Diese überaus einfache Darstellungsmethode ist natürlich viel zweckmäßiger als die früher beschriebene aus dem Chlorid mit Natrium.

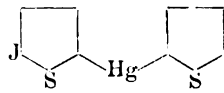
Ich habe nun eine ganze Reihe von Thiophenderivaten auf ihr Verhalten gegen Jodnatrium, und zwar

[1]) a. a. O. S. 57.

Digitized by Google

gegen 1 und 2 Mole desselben geprüft. Dabei hat sich folgendes herausgestellt:

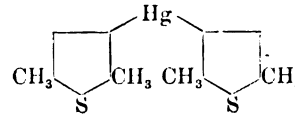
Während Quecksilberchloridthiophen bei der Behandlung mit 1 Mol Jodnatrium, wie oben gesagt, ein Gemisch von Quecksilberjodidthiophen und Quecksilberdithienyl liefert, verhielt sich von allen untersuchten Derivaten nur das *Quecksilberchloridjodthiophen* analog, indem es ein Gemisch, offenbar bestehend aus Quecksilberjodidjodthiophen und *2,2'-Quecksilber-5,5'-dijoddithienyl*,

II 

,

ergab, von denen aber nur das letztere isoliert werden konnte. Die übrigen, nämlich Quecksilberchloridchlor- und bromthiophen, ferner 2-Quecksilberchlorid-3,4-thioxen und 3-Quecksilberchlorid-2,5-thioxen gaben nur die entsprechenden Quecksilberjodidderivate ohne die Quecksilberdithienyle.

Bei der Behandlung der Quecksilber*chlorid*thiophene mit 2 Molen, bzw. der Quecksilber*jodid*thiophene mit **einem** weiteren Mol Jodnatrium entstanden bei allen Derivaten, bei denen sich das Quecksilber in α-Stellung befand, die erwarteten *Quecksilberdithienyle*, während das 3-Quecksilberjodid-2,5-thioxen, dessen Quecksilber in β-Stellung sitzt, bei weiterer Behandlung mit Jodnatrium unverändert blieb, so daß sich das *3,3'-Quecksilber-2,5,2',5'-tetramethyldithienyl*,

III 

,

auf diesem Wege nicht herstellen ließ. Es konnte indessen nach der früher beschriebenen Methode aus dem entsprechenden Chlorid mit Natrium erhalten werden.

Sollte dies, was bisher nicht untersucht werden konnte, eine Eigentümlichkeit aller β-Quecksilberthiophenverbindungen sein, so hätten wir hier ein einfaches

Digitized by Google

Unterscheidungsmittel zwischen den entsprechenden α- und β-Derivaten.

Alle Quecksilberdithienylverbindungen zeigten bei der Einwirkung von Sublimat, Quecksilberbromid oder -jodid völlig gleichartiges Verhalten, derart, daß sie dadurch rückwärts wieder in 2 Mole der entsprechenden Quecksilberchlorid-, bromid- bzw. jodidverbindungen gespalten wurden, das Quecksilberdithienyl beispielsweise nach folgender Gleichung:

$$C_4H_3S.Hg.C_4H_3S + HgCl_2(Br_2, J_2) = 2\,C_4H_3S.HgCl(Br, J).$$

Dies ermöglichte nicht nur die Reindarstellung des *2-Quecksilberjodidthiophens* (vgl. oben), sondern auch die Herstellung einer ganzen Reihe von Bromquecksilberverbindungen der Thiophenreihe, die bisher nicht bekannt gewesen waren. In dieser Beziehung sind die Quecksilber*dithienyle* übrigens den Quecksilber*diphenyl*verbindungen durchaus analog, da auch, wie ich fand, Quecksilberdiphenyl und α-Quecksilberdinaphthyl mit Sublimat momentan und sehr leicht sowohl in alkoholischer wie in acetonischer Lösung Phenylquecksilberchlorid bzw. α-Naphthylquecksilberchlorid liefern, im Gegensatz zu einer Angabe von Dreher und Otto[1]), wonach Quecksilberdiphenyl mit Sublimat, Quecksilberbromid oder -jodid in alkoholischer Lösung erst unter Druck bei 100—120° im angegebenen Sinne reagieren soll.

Dagegen zeigte es sich, daß die Bildung von Quecksilberdiphenyl bei der Einwirkung von 2 Mol Jodnatrium auf 1 Mol Phenylquecksilberchlorid nicht eintritt, sondern daß hier die Reaktion bei der Bildung von Phenylquecksilberjodid stehen bleibt. Phenylquecksilberchlorid verhält sich also anders als Quecksilberchloridthiophen, entspricht aber in seinem Verhalten dem 3-Quecksilberchlorid-2,5-thioxen, das ja ebenfalls, wie erwähnt, selbst mit 2 Mol Jodnatrium nur das entsprechende Jodid, nicht aber das Quecksilberdithienylderivat gibt. Es muß also

[1]) Dreher und Otto, diese Annalen **154**, 113 (1870).

Digitized by Google

in diesen beiden im Gegensatz zu den übrigen Quecksilberjodidthiophenverbindungen die Haftfestigkeit des HgJ-Restes am Kern eine so große sein, daß sie selbst durch die Möglichkeit der Bildung der Quecksilberjodid-Jodnatrium-Doppelverbindung nicht gelockert wird.

Betrachtet man die Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte der verschiedenen Quecksilberverbindungen in der Thiophen- und Benzolreihe, so findet man einen erheblichen Unterschied:

Thiophenderivate.

Grundkörper	HgCl-Verbindung	HgBr-Verbindung	HgJ-Verbindung	Hg-Dithienylderivat
Thiophen	182—183	169—170	116—117	197
2,5-Thioxen	156—157	—	175	**144—145**
3,4-Thioxen	137—138	152	142	155—156
2-Chlorthiophen . .	218—219	191	126—126,5	155
2-Bromthiophen . . .	225	197—197,5	119	183
2-Jodthiophen	225	176 bzw. 190[1])	145	231

Benzolderivate.

Grundkörper	HgCl-Verbindung	HgBr-Verbindung	HgJ-Verbindung	Hg-Diphenylderivat
Benzol	250	275—276	265—266	120
o-Tolyl-	145—146	—	—	107
m-Tolyl-	159—160	183—184	161—162	102
p-Tolyl-	232—233	—	220	**238**
o-Cymyl-	156	163	169	134
α-Naphthyl-	187—188	195—196	185	**243**
β-Naphthyl-	271	266	251	238

Während in der Thiophenreihe die Schmelzpunkte im allgemeinen von den HgCl-Verbindungen über die HgBr-Körper bis zu den HgJ-Verbindungen stark sinken, um in den Quecksilberdithienylen wieder erheblich in die Höhe zu gehen, mit alleiniger Ausnahme des 2,5-Thioxens,

[1]) Je nach Art des Erhitzens, vgl. den experimentellen Teil.

Digitized by Google

bei dem die HgJ-Verbindung am höchsten, die Quecksilberdithienylverbindung dagegen am tiefsten schmilzt, zeigen in der Benzol- und Naphthalinreihe die HgCl- HgBr- und HgJ-Verbindungen einen ziemlich ähnlichen Schmelzpunkt, während die Quecksilberdiphenylverbindungen hier fast alle erheblich tiefer schmelzen, mit Ausnahme des Quecksilber-p-ditolyls und α-Quecksilberdinaphthyls, deren Schmelzpunkte wie in der Thiophenreihe höher als die der entsprechenden HgJ-Verbindungen liegen. Es lag nahe, zu untersuchen, ob die Körper der Thiophen- und Benzolreihe, die sich in dem Verhalten ihrer Schmelzpunkte ähneln, dies auch in chemischer Beziehung tun. Beim 2,5-Thioxen ist dies ja, wie schon erwähnt, in der Tat der Fall. Quecksilber-p-ditolyl und α-Quecksilberdinaphthyl, die in ihren Schmelzpunkten den meisten Thiophenderivaten entsprechen, verhalten sich aber diesen nicht analog, da sie sich durch Einwirkung von 2 Mol Jodnatrium auf die entsprechenden HgCl-Verbindungen nicht herstellen lassen, sondern auch hier, wie bei den übrigen Benzolderivaten, nur die HgJ-Verbindungen entstehen.

Nach Volhard[1]) reagieren Quecksilberchloridthiophene mit Jodalkylen nicht, eine Reaktion, die sonst zur Darstellung homologer Thiophene hätte Verwendung finden können. Ich habe das Gleiche beim Quecksilberdithienyl versucht und gefunden, daß primäre und sekundäre Halogenalkyle auch hier ohne Einfluß sind, während tertiäre, wie z. B. tertiäres Butyljodid, bei gelinder Wärme sehr heftig reagieren. Wohl konnte ich so in geringer Menge eine ölige, merkwürdig riechende Flüssigkeit erhalten, die mit Isatin und Schwefelsäure Grünfärbung gab; in reiner Form das erwartete tertiäre Butylthiophen darzustellen, gelang aber bisher nicht, da bei der Reaktion außerordentlich leicht weitgehende Zersetzungen eintreten.

Des weiteren habe ich mit meinem Assistenten Hrn.

---

[1]) Volhard, diese Annalen **267**, 176 (1892).

Digitized by Google

jodid. Diese Versuche sind jedoch noch nicht so weit durchgearbeitet, daß darüber schon berichtet werden könnte.[1])

Die Einwirkung von Arsenchlorür auf Quecksilberdithienyl verläuft schon bei gewöhnlicher Temperatur. Wie beim Quecksilberdiphenyl erhält man auch hier kein einheitliches Produkt, sondern nebeneinander die primären, sekundären und tertiären Arsine, also das *Thienyldichlorarsin*, *Dithienylchlorarsin* und *Trithienylarsin*, und zwar je nach der Arbeitsweise in wechselnden Mengenverhältnissen. Wie vorausgesehen, machte auch hier die Reinigung von Sublimat so große Schwierigkeiten, daß es nicht gelang, völlig quecksilberfreie Produkte zu bekommen. Gegen Sauerstoff scheinen die beiden ersten Körper besonders in der Wärme nicht unempfindlich zu sein, so daß wir alle Destillationen in einer Wasserstoffatmosphäre vornahmen.

Es gelingt auch, größere Mengen Thiophen mit Arsenchlorür unter Zugabe von wenig Quecksilberchloridthiophen als Katalysator analog der früher von uns beschriebenen Darstellung von Thienylketonen[2]) unter Chlorwasserstoffabspaltung zur Reaktion zu bringen. Die Versuche sind aber bisher nicht zum Abschluß gekommen.

---

[1]) Zu gleicher Zeit, als wir mit diesen Versuchen beschäftigt waren, haben Roeder und Blasi [Ber. d. d. chem. Ges. **47**, 2748 (1914)] über die Darstellung von Phenyldichlorarsin bzw. Anisyldichlorarsin aus Phenyl- bzw. Anisylquecksilberchlorid und Arsentrichlorid berichtet. Wir halten eine so weitgehende Reservierung eines Arbeitsgebietes, wie es diese Autoren verlangen, insbesondere auf Grund von nur wenigen Versuchen, kaum für angängig und werden daher unsere Versuche auf dem Gebiete der Quecksilberhalogenthiophene, sobald es möglich ist, fortsetzen.

[2]) Steinkopf und Bauermeister, diese Annalen **403**, 69 (1914).

Digitized by Google

Experimentelles.

I. Quecksilberthiophenverbindungen.

2-Quecksilberchloridthiophen-5-carbonsäure (Formel I).

Werden 80 ccm kalt gesättigter Sublimatlösung, 18 g 33prozentige Natriumacetatlösung und eine Lösung von 1,5 g 2-Thiophencarbonsäure in 12 ccm Alkohol zusammengegeben und 10—12 Tage stehen gelassen, so fallen 1,55 g eines mehr oder weniger gelblichen Niederschlages aus, der nach dem Abfiltrieren mit Wasser gewaschen wird. Er löst sich in verdünntem Natron in der Kälte, in Ammoncarbonat nach einigem Kochen. Verdünntes Ammoniak löst nur zum Teil. Wird der in Ammoniak nicht lösliche Teil in Natron gelöst und mit verdünnter Salzsäure wieder gefällt, dann ist er auch in Ammoniak löslich. In Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln ist der Körper selbst in der Hitze nicht oder nur in Spuren löslich. Zur Reinigung und Trennung wurde das Rohprodukt mit verdünntem Ammoniak ausgekocht und das darin nicht Lösliche gut mit Ammoniak gewaschen. Im Filtrat fällt verdünnte Salzsäure einen schwer filtrierbaren, weißen Körper, der mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen, getrocknet und dann nochmals mit Wasser ausgekocht wurde. Er ist amorph und spröde.

Der in Ammoniak nicht lösliche Teil wurde in sehr verdünntem Natron gelöst, wobei alles bis auf einen kleinen, grauen Rest in Lösung ging, und nach dem Filtrieren mit Salzsäure ausgefällt. Der schleimige, schwer filtrierbare Niederschlag wurde wie der erste gereinigt. Er ist amorph.

Analyse des in Ammoniak löslichen Körpers:

0,2371 g gaben 0,1305 Hg und 0,1491 $BaSO_4$.

	Ber. für $C_5H_3O_2ClSHg$	Gef.
Hg	55,17	55,03
S	8,83	8,62

Analyse des in Ammoniak zuerst nicht löslichen Körpers:

0,3849 g gaben 0,2127 Hg und 0,2477 $BaSO_4$.

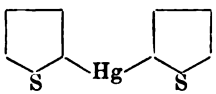
	Ber. für $C_5H_3O_2ClSHg$	Gef.
Hg	55,17	55,26
S	8,83	8,81

Digitized by Google

Werden beide Körper in Ammoniak gelöst (der zweite, nachdem er vorher aus Natron umgefällt war), und wird das überschüssige Ammoniak durch Kochen entfernt, so zeigen *beide* Lösungen folgende Reaktionen:

Eisenchlorid	bräunlichgelber Niederschlag.	Sublimat	kein Niedschlg.; schwache Opalescenz
Kupfersulfat	hellbläulichgrüner Niederschlag	Bleiacetat	weißer Niederschlag
Mercuronitrat	weißer Niederschlag	Nickelsulfat	kein „
		Kobaltchlorid	kein „

Beide Substanzen, sowie ein Gemisch beider zersetzen sich bei 297—298° unter lebhafter Gasentwicklung.

2,2'-Quecksilberdithienyl,  [1].

10 g 2-Quecksilberchlorid- bzw. -jodidthiophen werden in 175 bzw. 150 ccm Aceton gelöst und dazu eine konz. Lösung von 10 g bzw. 4 g Jodnatrium in Aceton gegeben. Der entstehende weiße Niederschlag wird nach einigen Stunden abgesaugt, das Filtrat mit viel Wasser versetzt, das dabei Ausfallende mit dem ersten Produkt vereinigt und mit Wasser ausgewaschen. Rein weißes Quecksilberdithienyl vom Schmelzp. 198—199°. Ausbeute 5,3 bzw. 3,8 g = 92,6 bzw. 82,7 Proz. der Theorie.

Aufspaltung des Quecksilberdithienyls.

1. *Mit Sublimat*: 1,8 g Quecksilberdithienyl und 1,4 g Sublimat gehen beim Übergießen mit 70 ccm Aceton sehr bald in Lösung. Wasser fällt 2,8 g eines weißen Niederschlages, der bei 182—183° schmilzt, nach weiterem Erhitzen fest wird und sich dadurch als reines *2-Quecksilberchloridthiophen*[2] ($C_4H_3S.HgCl$) erweist. Ausbeute = 89,4 Proz. der Theorie.

---

[1]) Siehe diese Annalen **403**, 61 (1914).

[2]) a. a. O. S. 60.

Digitized by Google

2. *Mit Quecksilberbromid*: 5 g Quecksilberdithienyl und 5 g Quecksilberbromid lösen sich beim Kochen mit 100 ccm Aceton sehr bald auf. Wasser scheidet sofort einen dicken, weißen, krystallinen Niederschlag aus. Mit Wasser waschen und trocknen. Ausbeute an *2-Quecksilberbromidthiophen* ($C_4H_3S.HgBr$) = 9,2 g = 92 Proz. der Theorie. Aus Toluol schöne, silberglänzende Blättchen, die stark elektrisch sind. Schmelzp. 169—170°, vorher Sintern.

0,4060 g gaben 0,2236 Hg.
0,1919 g „ 0,1181 $BaSO_4$.

	Ber. für C_4H_3BrSHg	Gef.
Hg	55,09	55,08
S	8,81	8,44

Der Körper löst sich ziemlich leicht in Aceton; in Alkohol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Benzol und Toluol ist er in der Kälte schwer, in der Wärme ziemlich löslich.

3. *Mit Quecksilberjodid*: 2,5 g Quecksilberjodid werden in 120 ccm Aceton und 2 g Quecksilberdithienyl in 220 ccm Aceton warm gelöst, die Lösungen ohne Rücksicht auf wieder Ausfallendes rasch abgekühlt und zusammengegeben. Sehr bald tritt völlige Lösung ein. Beim Versetzen mit Wasser fällt rein *weißes 2-Quecksilberjodidthiophen* (Schmelz- und Mischschmp. 117°). Ausbeute 4 g = 88,8 Proz. der Theorie.

Das Produkt unterscheidet sich von dem früher dargestellten[1]) dadurch, daß es rein weiß ist und sich beim Pressen auf Ton nicht rot färbt. Nimmt man weniger Aceton, z. B. nur 40 ccm, so erhält man eine etwas höhere Ausbeute (4,1 g = 91,5 Proz. der Theorie) eines etwas rötlichen Produktes, das sich beim Reiben auf Ton wieder rot färbt. Das zeigt, daß diese Rotfärbung nur durch geringe Verunreinigungen hervorgerufen wird.

[1]) a. a. O. S. 62.

Digitized by Google

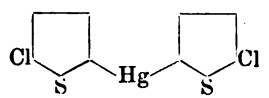
5-Quecksilberjodid-2-chlorthiophen,

Zu einer Lösung von 5 g 2-Quecksilberchlorid-5-chlorthiophen[1]) in 150 ccm Aceton wird eine Lösung von 2,3 g Jodnatrium in 18 ccm Aceton gegeben, nach einigen Stunden vom Kochsalz abfiltriert und das Filtrat mit Wasser versetzt. Der weiße, voluminöse Niederschlag wird mit Wasser gewaschen. Ausbeute = 5,4 g. Beim Umkrystallisieren aus Benzol vorsichtig erhitzen, da sonst teilweise Zersetzung unter Bildung von Quecksilberjodid eintritt. Weiße, glänzende Blättchen. Schmelzp. 126 bis 126,5°, vorher Sintern.

0,4104 g gaben 0,1826 Hg.
0,2393 g „ 0,1199 $BaSO_4$.

	Ber. für $C_4H_2ClJSHg$	Gef.
Hg	44,99	44,49
S	7,19	6,87

Die Substanz löst sich leicht in Essigester und Aceton, ziemlich in Alkohol, Benzol, Toluol und Schwefelkohlenstoff schon in der Kälte, sehr leicht in der Wärme. Chloroform löst in der Kälte wenig, in der Wärme leicht unter teilweiser HgJ_2-Bildung; Wasser löst nicht.

5,5'-Dichlor-2,2'-quecksilberdithienyl, 

Die Lösungen von 3 g Quecksilberchloridchlorthiophen in 90 ccm Aceton und von 4 g Jodnatrium (etwas mehr als 2 Mol) in 30 ccm Aceton werden vereinigt und am nächsten Tage nach dem Abfiltrieren vom Kochsalz mit Wasser versetzt. Ausbeute an ausfallendem Produkt = 1,8 g. Silberglänzende Krystalle aus Alkohol. Schmelzp. 155°, vorher Sintern und Erweichen.

[1]) a. a. O. S. 67. Dort wie auf Seite 68 ist ein Druckfehler; es darf nicht **4**-, sondern muß natürlich **5**-Quecksilberchlorid-2-chlorthiophen bzw. 5-Quecksilberchlorid-2-jodthiophen heißen.

Digitized by Google

0,4054 g gaben 0,1862 Hg und 0,4376 $BaSO_4$.

	Ber. für $C_8H_4S_2Cl_2Hg$	Gef.
Hg	45,97	45,93
S	14,71	14,80

Die Substanz löst sich ziemlich in Aceton und Essigester, in Benzol und Chloroform in der Kälte schwer, in der Wärme leicht. Alkohol löst kalt sehr schwer, warm ziemlich, Ligroin auch in der Wärme sehr schwer.

5-Quecksilberbromid-2-chlorthiophen,

3 g Dichlorquecksilberdithienyl und 2,5 g Quecksilberbromid lösen sich beim Erwärmen mit 50 ccm Aceton rasch auf. Beim Erkalten fällt ein erheblicher Teil aus; der Rest wird durch Wasser gefällt. Ausbeute 5,1 g = 92,7 Proz. der Theorie. Schmelzp. 189—190°, der nach dem Umkrystallsieren aus Toluol auf 191° (vorher Sintern) steigt. Verfilzte, weiße Kryställchen.

0,3733 g gaben 0,1870 Hg.
0,2098 g „ 0,1149 $BaSO_4$.

	Ber. für $C_4H_2ClBrSHg$	Gef.
Hg	50,31	50,09
S	8,05	7,51

Die Substanz löst sich im allgemeinen wie das Ausgangsprodukt, nur etwas schwerer.

5-Quecksilberjodid-2-bromthiophen,

Lösungen von 4 g 5-Quecksilberchlorid-2-bromthiophen[1]) in 150 ccm Aceton und von 1,6 g Jodnatrium in 12 ccm Aceton werden, wie beim Quecksilberjodidchlorthiophen angegeben, aufgearbeitet. Ausbeute 4,3 g. Aus Alkohol kleinkrystalliner, weißer Körper. Schmelzp. 119°, vorher Sintern und Erweichen.

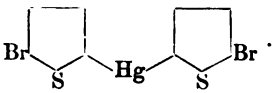
0,4068 g gaben 0,1650 Hg.
0,1995 g „ 0,0954 $BaSO_4$.

[1]) a. a. O. S. 67.

Digitized by Google

	Ber. für $C_4H_2BrJSHg$	Gef.
Hg	40,90	40,56
S	6,54	6,55

Leicht löslich in Schwefelkohlenstoff, Aceton und Essigester, ziemlich in Benzol und Toluol, wenig in Alkohol und Chloroform; in der Wärme lösen auch diese leicht. Beim längeren Stehen am Licht färbt die Substanz sich schwach rötlich, beim Reiben auf Ton dagegen fast nicht, wird dabei aber stark elektrisch.

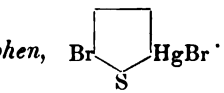
5,5'-Dibrom-2,2'-quecksilberdithienyl, 

Gesättigte acetonische Lösungen von 1,5 g Quecksilberjodidbromthiophen und 0,5 g Jodnatrium werden wie beim Dichlorquecksilberdithienyl aufgearbeitet. Ausbeute 0,8 g. Aus Benzol weiße, verfilzte Krystalle. Schmelzp. 183°, vorher Sintern.

0,2733 g gaben 0,1064 Hg.
0,1720 g „ 0,1518 $BaSO_4$.

	Ber. für $C_8H_4Br_2S_2Hg$	Gef.
Hg	38,17	38,93
S	12,22	12,10

Benzol und Chloroform lösen in der Kälte schwer, in der Wärme leicht; Alkohol löst kalt sehr schwer und auch warm nicht leicht.

5-Quecksilberbromid-2-bromthiophen, 

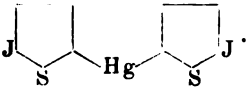
Methode wie bei dem Quecksilberbromidchlorthiophen. Angewandt: 1,4 g Dibromquecksilberdithienyl, 1 g Quecksilberbromid und 50 ccm Aceton. Ausbeute 1,9 g. Aus Benzol weiße, verfilzte Nadeln. Schmelzp. 197—197,5°, vorher Sintern.

0,2942 g gaben 0,1337 Hg.
0,1937 g „ 0,0982 $BaSO_4$.

	Ber. für $C_4H_2Br_2SHg$	Gef.
Hg	45,25	45,45
S	7,24	6,95

Digitized by Google

Die Substanz löst sich ziemlich leicht in Aceton und Essigester, in Benzol in der Kälte schwer, in Alkohol und Chloroform sehr schwer. Außer Benzol lösen diese auch in der Wärme wenig.

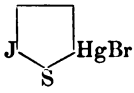
5,5'-Dijod-2,2'-quecksilberdithienyl, 

Methode wie bei dem Dichlorquecksilberdithienyl. Angewandt 28 g Quecksilberchloridjodthiophen in 2000 ccm Aceton und 12 g Jodnatrium in 90 ccm Aceton. Weißer Körper. Ausbeute 23,5 g. Beginnt bei 200° zu sintern, sintert immer weiter und ist bei 223—224° geschmolzen, also nicht einheitlich (wahrscheinlich vermengt mit Quecksilberjodidjodthiophen). Durch Umkrystallisieren aus viel heißem Xylol erhält man hellgelbe Nadeln. Schmelzp. 231°, vorher Sintern. Aus dem Filtrat einen einheitlichen Körper zu gewinnen, war nicht möglich.

0,6979 g gaben 0,2209 Hg.
0,2740 g „ 0,1998 $BaSO_4$.

	Ber. für $C_8H_4J_2S_2Hg$	Gef.
Hg	32,36	31,64
S	10,35	9,99

Der Körper löst sich in den üblichen organischen Lösungsmitteln sehr schwer, nur in Xylol ist er in der Wärme ziemlich löslich.

5-Quecksilberbromid-2-jodthiophen, 

2 g Dijodquecksilberdithienyl und 1,2 g Quecksilberbromid lösen sich beim Kochen unter Rückfluß in 200 ccm Aceton in etwa $^1/_4$ Stunde auf. Nach dem Erkalten fällt Wasser 2,75 g eines weißen Körpers. Aus Xylol krystallisiert, wobei längeres Kochen zu vermeiden, da sonst unter teilweiser Zersetzung braunviolette Färbung eintritt. Fast weiße, verfilzte Kryställchen. Substanz zeigt keinen Schmelzpunkt: im vorgewärmten Bade bei raschem

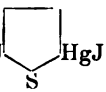
Digitized by Google

Erhitzen färbt sie sich von etwa 170° an dunkler und zersetzt sich plötzlich unter Schwarzfärbung und Aufblähen bei etwa 190°, bei langsamem Erhitzen schon bei 176°.

0,4153 g gaben 0,1661 Hg.
0,1988 g „ 0,0878 $BaSO_4$.

	Ber. für $C_4H_2BrJSHg$	Gef.
Hg	40,90	40,00
S	6,54	6,05

Sie löst sich ziemlich in Aceton, schwer in Schwefelkohlenstoff und Xylol und sehr schwer in Alkohol und Benzol.

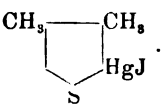
5-Quecksilberjodid-2-jodthiophen, 

2 g Dijodquecksilberdithienyl, 1,46 g Quecksilberjodid und 250 ccm Aceton werden wie beim Quecksilberbromidjodthiophen behandelt. Das Rohprodukt (3,1 g) wird aus Benzol und Petroläther gereinigt. (Beim Krystallisieren aus heißem Xylol tritt teilweise Zersetzung ein.) Schwach gelblicher, mikrokrystalliner Körper. Schmilzt bei 141 bis 142° zu einer trüben Flüssigkeit, die erst bei etwa 165° klar wird. Färbt sich beim Reiben auf Ton rot.

0,4164 g gaben 0,1504 Hg.
0,1654 g „ 0,0732 $BaSO_4$.

	Ber. für $C_4H_2J_2SHg$	Gef.
Hg	37,31	36,12
S	5,97	6,07

Die Substanz löst sich ziemlich in Aceton, schwer in kaltem Chloroform, Benzol und Xylol, die in der Wärme ziemlich leicht bis leicht lösen.

2-Quecksilberjodid-3,4-thioxen, 

Methode wie bei dem Quecksilberjodidchlorthiophen. Angewandt 7 g 2-Quecksilberchlorid-3,4-thioxen[1]) in 80 ccm

[1]) a. a. O. S. 64.

Digitized by Google

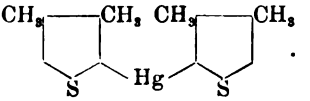
Aceton und 3,4 g Jodnatrium in 26 ccm Aceton. Ausbeute an Rohprodukt 8,3 g. Aus Benzol gelbliche Blättchen: Schmelzp. 142°, vorher Sintern.

0,4434 g gaben 0,2014 Hg.
0,3363 g „ 0,1633 $BaSO_4$.

	Ber. für C_6H_7JSHg	Gef.
Hg	45,65	45,41
S	7,30	6,66 [1])

Schwefelkohlenstoff löst leicht, Aceton und Chloroform ziemlich, Benzol und Toluol in der Kälte schwer, in der Wärme leicht; Alkohol löst sehr schwer.

3,4,3',4'-Tetramethyl-2,2'-quecksilberdithienyl,



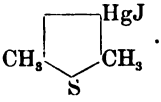
Methode wie beim Dichlorquecksilberdithienyl. Angewandt 2 g Quecksilberjodid-3,4-thioxen in 75 ccm Aceton und 1 g Jodnatrium in 10 ccm Aceton. Rohausbeute 0,9 g. Aus ziemlich viel Alkohol stark verfilzte Masse. Schmelzp. 155—156°, vorher Sintern.

0,2448 g gaben 0,1155 Hg und 0,2720 $BaSO_4$.

	Ber. für $C_{12}H_{14}S_2Hg$	Gef.
Hg	47,40	47,19
S	15,17	15,24

Der Körper löst sich leicht in Schwefelkohlenstoff und Chloroform, ziemlich leicht in Benzol und Toluol, wenig in kaltem, leicht in heißem Aceton, in der Kälte in Ligroin schwer und in Alkohol sehr schwer, in der Wärme ziemlich.

3-Quecksilberjodid-2,5-thioxen,



Methode wie bei dem Quecksilberjodidchlorthiophen. Angewandt 3,5 g 3-Quecksilberchlorid-2,5-thioxen [2]) in

[1]) Der zu geringe S-Gehalt liegt an unvollkommener Zersetzung; die Körper zersetzen sich zum Teil sehr schwer.

[2]) a. a. O. S. 65.

Digitized by Google

70 ccm Aceton und 1,7 g Jodnatrium in 13 ccm Aceton. Rohausbeute 4,2 g. Aus Benzol weiße, glänzende Nädelchen. Schmelzp. 175°, vorher Sintern.

0,4215 g gaben 0,1916 Hg.

	Ber. für C_6H_7JSHg	Gef.
Hg	45,65	45,44

Die Substanz löst sich ziemlich in Schwefelkohlenstoff, nicht leicht in Aceton, wenig in Essigester und Chloroform, schwer in Tetrachlorkohlenstoff, Benzol und Toluol; in der Hitze lösen alle leicht; Alkohol löst auch heiß ziemlich schwer.

2,5,2',5'-Tetramethyl-3,3'-quecksilberdithienyl (Formel III).

Wird 3-Quecksilberchlorid-2,5-thioxen mit 2 Mol Jodnatrium oder das Jodid mit einem weiteren Mol Jodnatrium unter den verschiedensten Bedingungen der Zeit und Temperatur zusammengebracht, so gelingt es doch nicht, die entsprechende Quecksilberdithienylverbindung zu erhalten, sondern es resultiert stets das Jodid. Es mußte daher auf die alte Methode zurückgegriffen werden.[1])

Zu einer siedenden Lösung von 5,6 g 3-Quecksilberchlorid-2,5-thioxen in 30 ccm trocknem Xylol wurden 1,5 g Natrium gegeben und unter kräftigem Schütteln $^1/_2$ Stunde am Steigrohr zum Sieden erhitzt. Von einem dunklen Rückstand wurde heiß filtriert, das braune Filtrat *sehr* stark eingeengt und der dann beim Erkalten ausfallende Körper auf Ton getrocknet, wobei er bräunlichweiß wurde. Durch fraktionierte Krystallisation aus Benzin (Siedep. 70—120°) mit Hilfe von Tierkohle gelang es, die Substanz in zwei Körper zu zerlegen, deren einer bei 152—155° schmolz und chlorhaltig war (unverändertes Ausgangsprodukt), während der andere bei 144—145 nach vorherigem Sintern schmolz und chlorfrei war. Ausbeute 0,3—0,4 g.

[1]) Der Versuch wurde erst einmal mit wenig Substanz ausgeführt, daher sind die Angaben über diesen Körper noch unvollständig.

Digitized by Google

0,1420 g gaben 0,1523 $BaSO_4$.

	Ber. für $C_{12}H_{14}S_2Hg$	Gef.
S	15,17	14,70

Phenylquecksilberchlorid und 2 Mol Jodnatrium.

Werden 3 g Phenylquecksilberchlorid in 200 ccm Aceton und 3 g Jodnatrium in 25 ccm Aceton wie oben zur Reaktion gebracht, so erhält man nicht Quecksilberdiphenyl, sondern *Phenylquecksilberjodid* vom Schmelzp. 264° (angegeben 265°) in einer Ausbeute von 77,5 Proz.

Phenylquecksilberjodid bleibt beim Behandeln mit einem weiteren Mol Jodnatrium unverändert.

Quecksilberdiphenyl und Sublimat.[1])

2,5 g Quecksilberdiphenyl in 25 ccm Aceton und 1,95 g Sublimat in 10 ccm Aceton lassen beim Zusammengeben sofort einen Niederschlag von 3,7 g *Phenylquecksilberchlorid* ausfallen. Wasser fällt aus dem Filtrat weitere 0,45 g. Schmelzp. 250—251°. Ausbeute 94 Proz. der Theorie. In alkoholischer Lösung verläuft die Reaktion ganz analog. Auffallend ist, daß hier die HgCl-Verbindung wesentlich weniger löslich ist als das Quecksilberdiphenyl, während in der Thiophenreihe stets das Umgekehrte der Fall ist.

p-Tolylquecksilberchlorid und 2 Mol Jodnatrium.

2 g p-Tolylquecksilberchlorid[2]) in 220 ccm Aceton und die konz. acetonische Lösung von 1,9 g Jodnatrium geben kein p Dimethylquecksilberdiphenyl, sondern nur *p-Tolylquecksilberjodid*, das nach dem Krystallisieren aus Toluol bei 213—214° schmolz.

---

[1]) Vgl. Dreher und Otto, a. a. O.

[2]) Das nach der Methode von Dimroth, Ber. d. d. chem. Ges. 32, 761 (1899), dargestellte p-Tolylquecksilberchlorid ist außerordentlich schwer von mitentstehendem o-Derivat zu trennen. Auch mein Produkt zeigte einen Schmelzp. von 228—230° statt 232—233°; daher ist auch der Schmelzpunkt des Jodids etwas zu tief (angegeben = 220°).

Digitized by Google

0,2527 g gaben 0,1219 Hg.

	Ber. für C_7H_7JHg	Gef.
Hg	47,82	48,22

α-Quecksilberdinaphthyl und Sublimat.

1 g α-Quecksilberdinaphthyl löst sich allein beim Kochen mit 50 ccm Aceton nicht, nach Zugabe von 0,6 g Sublimat aber sehr bald auf. Nach dem Erkalten wird von Spuren nicht Gelöstem filtriert und mit Wasser *α-Naphthylquecksilberchlorid* ausgefällt. Schmelzp. 188 bis 189°, vorher Sintern, angegeben 187—188°. Ausbeute 1,4 g.

α-Naphthylquecksilberchlorid und 2 Mol Jodnatrium.

1 g α-Naphthylquecksilberchlorid in 30 ccm Aceton und die konz. acetonische Lösung von 0,9 g Jodnatrium, wie oben verarbeitet, geben kein Quecksilberdinaphthyl, sondern einen jodhaltigen Körper, der, aus Toluol umkrystallisiert, bei 185,5—186° schmilzt (Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsprodukt = 173—175°) und sich dadurch als *α-Naphthylquecksilberjodid* (Schmelzpunkt angegeben 185°) erweist.

II. Arsen-Thiophenverbindungen.

(Mitbearbeitet von *Martin Bauermeister.*)

2,2'-Quecksilberdithienyl und Arsentrichlorid.

Zu 130 g Arsentrichlorid wurden 110 g gepulvertes Quecksilberdithienyl in kleinen Anteilen unter Turbinieren und Kühlen mit Wasser gegeben, dann ohne Kühlung das Reaktionsgemisch weitere 5 Stunden turbiniert und nach 24 Stunden sich selbst überlassen. Vom Sublimat wird möglichst rasch scharf abgesaugt und mit etwas Arsenchlorür nachgewaschen. Das Filtrat ist dunkelbraunrot gefärbt.

Durch Destillation im Vakuum, wobei stets, um Zersetzungen zu vermeiden, in einer Wasserstoffatmosphäre gearbeitet wurde, entfernt man zunächst nicht in Re-

Digitized by Google

aktion getretenes Arsentrichlorid und erhält dann folgende Fraktionen:

I. Destillation: Druck 11 mm			II. Destillation: Druck 11 mm		
1	110—140° . . .	58,7 g	1	110—116° . . .	7,4 g
2	140—190 . . .	11,3 g	2	116—130 . . .	22,5 g
3	190—228 . . .	29,2 g	3	130—150 . . .	2,8 g
4	Rückstand		4	150—194 . . .	10,0 g

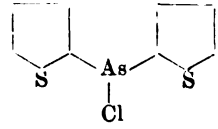
Sehr störend treten bei den Destillationen die Abscheidungen von Sublimat auf.

Thienyldichlorarsin, .

Fraktion 2 der II. Destillation ergibt bei weiterem Fraktionieren 9 g eines bei 115—125°$_{11\ mm}$ siedenden Teils, aus dem sich beim Stehen wieder Krystalle abscheiden. Um sie möglichst davon zu befreien, wurde die Fraktion in Äther-Kohlensäure auf — 80° gekühlt und dann bis zur Erwärmung auf Zimmertemperatur in voller Ruhe belassen. Dabei wurde die zuerst trübe Flüssigkeit nach und nach klar, indem sich gleichzeitig Krystalle an der Gefäßwand absetzten. Von diesen wurde vorsichtig abgegossen und durch nochmaliges Fraktionieren *Thienyldichlorarsin* im Zustand möglichster Reinheit vom Siedep. 118—122°$_{11\ mm}$ als schwach bräunliche Flüssigkeit von unangenehmem Geruch gewonnen.

0,2207 g gaben 0,1617 CO_2 und 0,0325 H_2O.

	Ber. für $C_4H_3SCl_2As$	Gef.
C	20,96	19,98
H	1,31	1,64

Dithienylchlorarsin,  .

Fraktion 4 der II. Destillation wurde durch nochmalige Rektifikation in folgende Fraktionen zerlegt (Druck

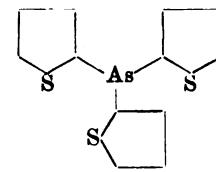
Digitized by Google

13 mm): 1. 162—219° ... 2,2 g; 2. **219—232°** ... 2,35 g; 3. 232—254° ... 1,7 g. Alle Fraktionen zeigten starke Sublimatausscheidungen. Weiteres Einengen war wegen zu geringer Substanzmenge nicht möglich. Die Analysenwerte der Fraktion 2 stimmen recht gut auf *Dithienylchlorarsin*, ebenfalls bräunliche, unangenehm stechend riechende Flüssigkeit.

0,1598 g gaben 0,2002 CO_2 und 0,0330 H_2O.

	Ber. für $C_8H_6S_2ClAs$	Gef.
C	34,72	34,17
H	2,17	2,30

Trithienylarsin,



Die im Wasservakuum über 190° siedenden Teile der I. u. II. Destillation wurden vereinigt und im Vakuum der Gaedepumpe rektifiziert. Dabei wurden folgende Fraktionen erhalten: 1. 185—199° ... 7,4 g; 2. 199 bis 200,5° ... 11,6 g; 3. 200,5—204° ... 4,1 g. Der Vorlauf ging trüb über und schied nach und nach Krystalle aus; die Hauptfraktion war klar; der Nachlauf zeigte an der Oberfläche eine trübe Schicht. Im Kolben blieb ein braunes Öl, das beim Erkalten zu einer harten, glasigen Masse erstarrte.

Das *Trithienylarsin*, schwach gelbgrünliche, kaum riechende, ziemlich viskose Flüssigkeit vom Siedep. 199 bis $200,5^{\circ}_{0,5\text{ mm}}$, gab folgende Analysenwerte

0,2485 g gaben 0,3952 CO_2 und 0,0656 H_2O.
0,1914 g „ 0,3930 $BaSO_4$.
0,1436 g gaben 0,0638 $Mg_2As_2O_7$.

	Ber. für $C_{12}H_9S_3As$	Gef.
C	43,44	43,38
H	2,78	2,93
S	29,63	28,20
As	23,15	21,45

Digitized by Google

2-Quecksilberchloridthiophen und Arsentrichlorid.

Zu einer unter Rückfluß zum Sieden erhitzten Lösung von 50 g Quecksilberchloridthiophen in 750 ccm Toluol wurden nach und nach 35 g Arsenchlorür gegeben und das Ganze 6—7 Stunden weiter erhitzt. An den Wandungen des Kolbens bilden sich Krystalle in Form strahliger Blättchen (Sublimat). Nach dem Erkalten wurde davon abfiltriert, im Wasservakuum (H_2-Atmosphäre) überschüssiges Arsentrichlorid und Toluol abgetrieben und der Rückstand im Vakuum der Gaedepumpe fraktioniert, da im Wasservakuum bei höherem Erhitzen wohl durch katalytisch wirkende Verureinigungen mehrfach Zersetzungen eintraten. Dabei konnte nur eine ziemlich konstant siedende Fraktion bei $106—110^{0}{}_{0,5\ mm}$ erhalten werden. Ausbeute 3,1 g. Zu weiterer Reinigung reichte die Menge nicht aus. Sie erwies sich durch die Analyse in der Hauptsache als *Dithienylchorarsin.*

0,2020 g gaben 0,2350 CO_2 und 0,0420 H_2O.

	Ber. für $C_8H_6S_2Cl_2As$	Gef.
C	34,72	31,73
H	2,17	2,31

VIII. Über einige Derivate des 2-Acetothienons;

von *Wilhelm Steinkopf* und *Dora Jaffé.*

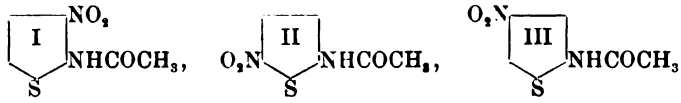
Die gleichzeitige Bildung zweier Isomerer in der Thiophenreihe ist im Gegensatz zur Benzolreihe nur sehr selten beobachtet worden. Beispiele hierfür sind die Bildung zweier isomerer Nitrokörper bei der Nitrierung sowohl des 2-Acetthiophenids[1]) (2-Acetylamidothiophens)

[1]) **Steinkopf**, diese Annalen **403**, 25 (1914).

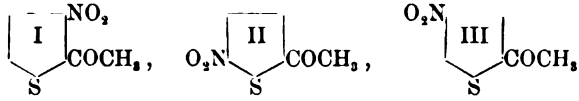
Digitized by Google

wie des 2-Acetothienons.[1]) In beiden Fällen ist die Stellung der Nitrogruppen noch nicht aufgeklärt, hat aber ein besonderes Interesse, weil wir, wie ich schon früher betont habe, in der Thiophenreihe über Substitutions- und Schmelzpunktsregelmäßigkeiten bei Isomeren noch so gut wie nichts wissen.

Für die beiden *Nitroacetthiophenide* lag die Sache schon insofern etwas einfacher, als von den drei möglichen Formeln



Formel III aus Analogiegründen mit dem m-Nitroacetanilid nicht in Betracht kam. Für die *Nitroacetothienone* war jedoch von vornherein jede der drei Formeln



möglich.

Zur Konstitutionsermittlung wollten wir nun folgendermaßen vorgehen: Nach Krekeler[2]) bildet sich bei der Behandlung von Thienylketonen mit konz. Schwefelsäure neben den entsprechenden Fettsäuren Thiophensulfosäure. Es war daher zu hoffen, daß man aus Nitroacetothienonen dabei neben Essigsäure Nitrothiophensulfosäuren bzw. die daraus leicht darstellbaren Nitrothiophene erhalten würde, und zwar müßte aus dem Nitroacetothienon II das schon bekannte 2-Nitrothiophen, aus den Nitroacetothienonen I und III aber das noch unbekannte 3-Nitrothiophen entstehen. Weiter wollten wir die Nitroacetothienone in die entsprechenden Oxime (IV, V, VI) überführen, diese der Beckmannschen Umlagerung unterwerfen und sehen, welche von den dabei entstehen-

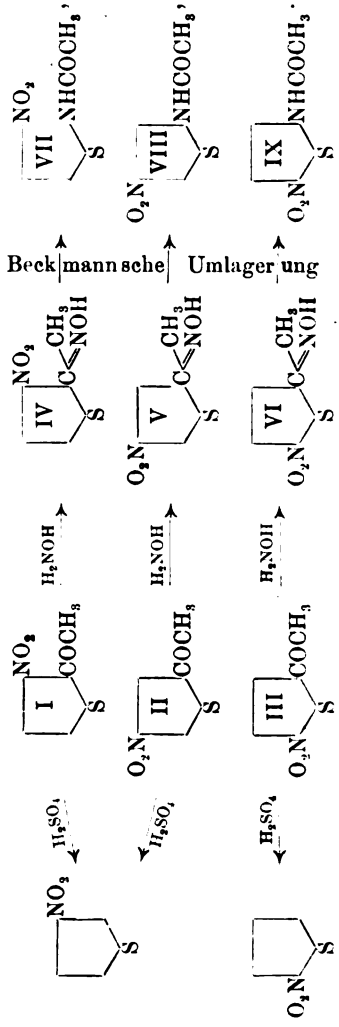
[1]) V. Meyer und Peter, Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 2646 (1884); **18**, 540 (1885).

[2]) Krekeler, Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 676 (1886).

Digitized by Google

den Nitroacetthiopheniden (VII, VIII und IX) identisch mit den schon bekannten wären. Auf diese Weise hätte sich die Konstitution aller dieser Verbindungen aufklären lassen.

Zunächst haben wir die Nitrierung des Acetothienons, die nach V. Meyers Vorschrift mit schlechten Ausbeuten verläuft, dadurch wesentlich erleichtert und verbessert, daß wir wie bei der Nitrierung des Thiophens [1]) in Essigsäureanhydridlösung arbeiteten. Eine leichtere Trennung der beiden isomeren Nitroacetothienone, die nach V. Meyer durch ein nur in kleiner Menge mögliches fraktioniertes Krystallisieren erfolgt, haben wir aber leider bisher nicht erreichen können. Fraktionierte Sublimation im hohen Vakuum, das bei der Trennung der beiden Nitroacetthiophenide sich so gut bewährt hatte, war hier nicht anwendbar, da auch bei möglichst tiefen Temperaturen ganz im Anfang wohl nur tiefer schmelzendes, sehr bald aber auch höher schmelzendes Produkt mit überging.



Die Überführung der Nitroacetothienone mit Schwefelsäure in Nitrothiophene ist bisher trotz einer ganzen An-

[1]) Steinkopf, a. a. O. S. 27.

Digitized by Google

zahl von Versuchen nicht geglückt; entweder erhielten wir unverändertes Ausgangsprodukt zurück oder es trat Verkohlung ein.

Auch bei der Oximierung hatten wir Schwierigkeiten. Wohl ließ sich das höher schmelzende Nitroacetothienon recht glatt in ein krystallisierendes, einheitliches Oxim überführen, das niedriger schmelzende lieferte jedoch stets ein Gemisch von mehreren Körpern, die infolge der Schwierigkeit der Beschaffung größerer Mengen bisher nicht getrennt werden konnten. Aus dem gleichen Grunde ist auch die Umlagerung des einen Oxims bisher nicht gelungen. Die Versuche sollen später wieder aufgenommen werden.

Die Schmelzpunkte der beiden Nitroacetothienone fanden wir übrigens nach genügender Reinigung etwas höher als angegeben, nämlich zu 88—89° (angegeben 86°) und zu 127° (angegeben 122,5°).

Im Gegensatz zu der Angabe, daß sich die Nitroacetothienone nicht reduzieren lassen, konnten wir zeigen, daß wenigstens bei dem tiefer schmelzenden Nitroacetothienon bei vorsichtigem Arbeiten Reduktion sehr wohl durchführbar ist. Mit Zinn und Salzsäure erhielten wir so das Zinndoppelsalz des *Amido-2-acetothienonchlorhydrats*, das sich durch Acetylieren in das zugehörige *Acetylamido-2-acetothienon* überführen ließ. Dafür, daß auch das höher schmelzende sich reduzieren läßt, sind durch Vorversuche Anzeichen vorhanden.

Weiter haben wir, da wir häufig in der Lage waren, Acetothienon rasch identifizieren zu müssen, eine Reihe einfacher Derivate desselben hergestellt, nämlich das *Semicarbazon*, die *Benzhydrazidverbindung*, das *Amidoguanidinderivat*, das sich durch die Schwerlöslichkeit seines Pikrats auszeichnet, und das p-*Nitrophenylhydrazon*; das erste von ihnen läßt sich wegen seiner raschen Bildung und seiner Krystallisationsfähigkeit besonders gut zum Nachweis des Ketons verwenden.

Schließlich haben wir noch zwei der beim Aceto-

Digitized by Google

phenon bekannten Kondensationsreaktionen beim Acetothienon durchgeführt, und zwar konnten wir ein dem Chloralacetophenonoxim[1]) analoges *Chloralacetothienonoxim* sowie ein dem Acetophenonphenetidid[2]) analoges *2-Acetothienon-p-phenetidid* darstellen. Beide Körper sollen noch auf ihre physiologische Wirksamkeit geprüft werden.

Experimentelles.

Nitrierung des 2-Acetothienons.

Zu einer Lösung von 45 g Acetothienon in 135 g Essigsäureanhydrid läßt man unter kräftigem Turbinieren und Kühlen mit einer Kältemischung im Laufe von etwa $^3/_4$ Stunden eine Lösung von 80 g rauchender Salpetersäure (1,52) in 80 g Essigsäureanhydrid so einfließen, daß die Temperatur dauernd etwa -6^0 beträgt. Nach Zugabe turbiniert man bei gleicher Temperatur noch 10 Minuten weiter, gießt dann die Lösung in Eiswasser, filtriert das Gemisch der beiden isomeren Nitroacetothienone ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Exsiccator.

Reduktion des tiefer schmelzenden Nitroacetothienons.

3 g Nitroacetothienon (Schmelzp. 88^0) werden in 50 ccm konz. Salzsäure suspendiert und auf dem Wasserbade auf etwa 40^0 erwärmt. Nach und nach werden 6 g fein geraspeltes Zinn hinzugegeben und vorsichtig so erwärmt, daß lebhafte Wasserstoffentwicklung eintritt. Bei zu heftiger Reaktion wird zeitweise gekühlt. Das Nitroketon geht bald mit gelber, später braungelber Farbe in Lösung. Beim Erkalten scheidet sich die Zinnchloriddoppelverbindung des *Amido-2-acetothieonons*, $\left(C_4H_2S\langle\begin{matrix}COCH_3\\NH_2.HCl\end{matrix}\right)_2SnCl_4$, in Form braun- bis dunkeloranger Kryställchen ab, die abfiltriert (überschüssiges

[1]) Jensen, Chem. Zentralbl. **1897**, I, 300.

[2]) Valentiner und Schwarz, Zentralbl. **1896**, II, 856; **1898**, II, 1189. D.R.-P. 98840.

Digitized by Google

Zinn bleibt dabei am Boden) und zuerst auf Ton, dann im Vakuum über Kali getrocknet werden. Ausbeute 1,35 g.

Da Krystallisationsversuche ohne Erfolg waren, wurde das Produkt zur Reinigung in wenig Wasser gelöst, von unlöslichen Verunreinigungen durch Filtrieren getrennt und in das Filtrat unter Kühlung Chlorwasserstoff eingeleitet. Es scheidet sich dabei wieder in Form braunoranger Kryställchen ab, färbt sich beim Erhitzen dunkler und schmilzt bei 202—203° unter Gasentwicklung zu einer tief dunklen Flüssigkeit.

0,1501 g gaben 5,6 ccm Stickgas bei 19° und 756 mm Druck.

	Ber. für $(C_6H_7ONS.HCl)_2SnCl_4$	Gef.
N	4,55	4,34

Der Körper löst sich leicht in Wasser, Alkohol und Aceton, in Essigester kaum und gar nicht in Äther, Chloroform und Toluol.

Acetylierung des Reduktionsproduktes.

1 g der Zinnverbindung wurde in wenig Wasser gelöst, mit einer ätherischen Lösung von Essigsäureanhydrid überschichtet und dann unter Kühlung mit Eiswasser und kräftigem Schütteln verdünnte Natronlauge zugegeben. Beim Abdunsten des schön gelbrot gefärbten Äthers hinterblieb eine orangegelbe bis bräunliche, krystalline Substanz (0,25 g), die aus Eisessig und etwas Tierkohle in bräunlichen Kryställchen ausfiel. Das *Acetylamido-2-acetothienon,* $C_4H_2S\langle^{COCH_3}_{NHCOCH_3}$, schmolz bei 270—271° nach vorherigem Sintern zu einer dunklen Flüssigkeit.

0,1391 g gaben 8,8 ccm Stickgas bei 18° und 750 mm Druck.

	Ber. für $C_8H_9O_2NS$	Gef.
N	7,65	7,32

Oxim des höher schmelzenden Nitroacetothienons, $C_4H_2S\langle^{NO_2}_{C\langle^{CH_3}_{NOH}}$.

Zu einer alkoholischen Lösung von 4 g Nitroacetothienon (Schmelzp. 127°) wird eine Lösung von 2,4 g

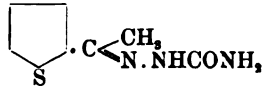
Digitized by Google

Hydroxylaminchlorhydrat und 2,4 g Natriumacetat gegeben und 7 Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Versetzen mit Wasser fällt das Oxim aus, das nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 127° schmilzt.

0,1464 g gaben 19 ccm Stickgas bei 21° und 757 mm Druck.

	Ber. für $C_6H_6O_2N_2S$	Gef.
N	15,03	15,01

Das Oxim löst sich leicht in Alkohol, Äther und Aceton, ziemlich leicht in Chloroform, schwer in kaltem und ziemlich in heißem Wasser und fast gar nicht in Schwefelkohlenstoff und Ligroin.

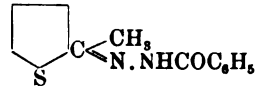
2-Acetothienonsemicarbazon, 

2 g Semicarbazidchlorhydrat und 2,5 g Natriumacetat in wenig Wasser; dazu 1 g Acetothienon und Alkohol bis zur klaren Lösung. Sehr bald Ausscheidung einer weißen Krystallmasse, die nach mehreren Stunden abfiltriert und gewaschen wird. Aus Benzol glänzende Blättchen. Schmelzp. 190—191°, vorher Sintern.

0,0826 g gaben 16,7 ccm Stickgas bei 25° und 752 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_9ON_3S$	Gef.
N	22,95	22,91

In der Wärme löst Aceton leicht, Alkohol ziemlich leicht, Benzol und Wasser ziemlich, Äther schwer; in der Kälte lösen alle schwer.

Benzhydrazidverbindung des 2-Acetothienons, 

Werden zu einer kalt gesättigten, alkoholischen Lösung von 2,7 g Benzhydrazid 2,5 g Acetothienon gegeben, kurz zum Sieden erhitzt und dann stehen gelassen, so beginnen erst nach etwa einem Tage sich Krystalle abzuscheiden, deren Menge nach 4 Tagen erst 2,2 g be-

Digitized by Google

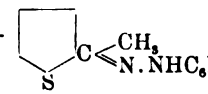
trägt. Rascher erhält man die Benzhydrazidverbindung, wenn man 2,7 g Benzhydrazid in 30 ccm verdünnter Essigsäure kalt löst, 2,5 g Keton dazugibt und auf dem Wasserbade unter Umschütteln erhitzt. Sehr bald wird das Keton fest und es bildet sich eine dicke Krystallmasse. Nach dem Erkalten mit etwas Wasser verdünnen, abfiltrieren, mit Wasser waschen und aus Toluol krystallisieren. Weiße, glänzende Krystalle: Ausbeute 2 g. Schmelzp. 187—188°, vorher Sintern.

0,0875 g gaben 8,77 ccm Stickgas bei 25° und 752 mm Druck.

	Ber. für $C_{13}H_{12}ON_2S$	Gef.
N	11,48	11,36

Substanz löst sich schwer in kaltem Chloroform, Toluol und Benzol, sehr schwer in Alkohol: die beiden ersten lösen heiß ziemlich, die andern wenig. Wasser, Äther und Ligroin lösen nicht.

2-Acetothienon-p-nitrophenyl-hydrazon,



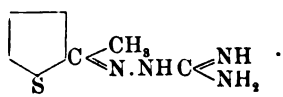
6,1 g p-Nitrophenylhydrazin und 5 g Acetothienon werden mit 200 ccm Alkohol 6—8 Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbade gekocht. Nach dem Erkalten scheiden sich rote Krystalle ab (5,2 g), die aus viel Alkohol umkrystallisiert derbe, dunkelrote Krystalle bilden. Schmelzp. 181—182°, vorher Sintern.

0,1500 g gaben 20,8 ccm Stickgas bei 21° und 753 mm Druck.

	Ber. für $C_{12}H_{11}O_2N_3S$	Gef.
N	16,09	15,95

Körper löst sich in der Kälte schwer in Benzol und Toluol, sehr schwer in Alkohol und Äther und gar nicht in Wasser. Alkohol und Benzol lösen auch in der Wärme schwer, Toluol ziemlich.

Amidoguanidinverbindung des 2-Acetothienons,



Zu einer ganz schwach salzsauren, kalt konzentrierten, wäßrigen Lösung von 4.5 g Amidoguanidinchlor-

Digitized by Google

hydrat werden 5 g Keton und Alkohol bis zur Lösung gegeben und unter Rückfluß auf dem Wasserbade $^1/_2$ Stunde gekocht. Nach dem Erkalten unter Kühlung schwach alkalisch machen. Die zuerst ölig ausfallende Base wird beim Impfen oder längeren Stehen fest. Aus Benzol glänzende, kleine Nädelchen. Ausbeute 4,4 g. Schmelzp. 83—83,5°, vorher Sintern.

0,0733 g gaben 19,5 ccm Stickgas bei 22° und 759 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_{10}N_4S$	Gef.
N	30,77	30,74

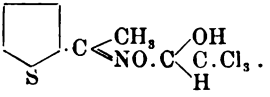
Alkohol löst leicht, Chloroform ziemlich leicht, Äther ziemlich, Wasser, Benzol und Toluol lösen kalt schwer, warm leicht: Ligroin löst auch warm schwer.

Pikrat der Amidoguanidinverbindung. Es entsteht, wenn man zu der heißen, wäßrigen Lösung der Amidoguanidinverbindung überschüssige, kalt gesättigte Pikrinsäurelösung gibt, solange noch ein Niederschlag ausfällt. Nach dem Waschen mit Wasser aus Alkohol krystallisieren. Gelbe, verfilzte Krystalle. Beginnt bei etwa 230° zu sintern, färbt sich bei etwa 245° dunkel und zersetzt sich plötzlich und unter Gasentwicklung bei 247—248° zu einer tief dunklen Flüssigkeit.

0,0660 g gaben 13,6 ccm Stickgas bei 20° und 755 mm Druck.

	Ber. für $C_7H_{10}N_4S.C_6H_3O_7N_3$	Gef.
N	23,84	23,85

Aceton, Äther und Alkohol lösen kalt schwer, Wasser, Chloroform, Benzol und Toluol sehr schwer. In der Wärme löst Aceton leicht, Alkohol ziemlich leicht, Wasser wenig und die übrigen schwer.

Chloral-2-acetothienonoxim, 

Äquimolekulare Mengen von 2-Acetothienonoxim und Chloral werden, in möglichst wenig Benzol kalt gelöst, unter Kühlung zusammengegeben. Je nach der Konzentration fallen sofort oder erst nach dem teilweisen Ab-

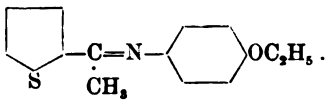
Digitized by Google

dunsten des Benzols weiße Krystalle, die nach dem Trocknen auf Ton bei 87° nach vorherigem Sintern schmelzen. Umkrystallisieren lassen sie sich nicht, da sonst Zersetzung unter Chloralabgabe erfolgt.

0,1335 g gaben 0,1120 $BaSO_4$.
0,1670 g „ 0,2471 AgCl.

	Ber. für $C_8H_9O_2NCl_2S$	Gef.
S	11,09	11,50
Cl	36,85	36,61

Sehr leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform und Aceton, weniger in kaltem, sehr leicht in heißem Benzol; Wasser löst kalt schwer, warm leicht.

2-Acetothienon-p-phenetidid, 

13 g Acetothienon und 14 g p-Phenetidin werden im offenen Kolben im Ölbad $^1/_2$ Stunde auf 175—180° und eine weitere halbe Stunde auf 200—210° erhitzt. Die dunkelbraune Flüssigkeit scheidet beim Erkalten und Reiben mit einem Glasstabe viel Krystalle ab, die nach dem Aufstreichen auf Ton bräunlichgelb werden. Nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol mit etwas Tierkohle bräunlich goldgelbe, schöne Nadeln. Ausbeute 8,3 g. Schmelzp. 90,5—91°; vorher Sintern.

0,1444 g gaben 0,3602 CO_2 und 0,0811 H_2O.
9,295 mg „ 23,31 CO_2 „ 4,84 H_2O.
0,1010 g „ 6,4 ccm Stickgas bei 16° und 713 mm Druck.
41,19 mg „ 35,90 $BaSO_4$.

	Ber. für $C_{14}H_{15}ONS$	Gef.	
C	68,57	68,01	68,40
H	6,12	6,24	5,79
N	5,71	5,89	
S	13,06	11,99[1])	

[1]) Ähnlich wie das Thiophenin und seine Derivate scheint auch dieser Körper seinen Schwefel bei der Zersetzung nach Carius nur schwer vollkommen zu Schwefelsäure oxydieren zu lassen; eine andere Analyse ergab einen noch geringeren Wert.

Digitized by Google

IX. Über eine neue Darstellung von Thienylketonen;

von *Wilhelm Steinkopf.*

Durch H. Lecher[1]) ist bekannt geworden, daß Phosphorsäureanhydrid aus Säurechloriden und Benzol bzw. dessen Derivaten Chlorwasserstoff unter Bildung von Ketonen der Benzolreihe abzuspalten vermag, und zwar wirkt es dabei als Katalysator, so daß schon sehr geringe Mengen davon zur Herstellung größerer Mengen Ketons genügen. Diese Chlorwasserstoffabspaltung tritt allerdings erst bei Temperaturen von 180—200° ein, so daß man praktisch nur solche Säurechloride und Benzolderivate dieser Reaktion unterwerfen kann, deren Siedepunkte nicht unter der angegebenen Temperatur liegen, weil bei Substanzen mit tieferliegendem Siedepunkt, bei denen man zum Arbeiten in Druckgefäßen gezwungen ist, die Ausbeuten an Keton außerordentlich gering sind, wie es das von Lecher angegebene Beispiel der Darstellung von Benzophenon aus Benzol und Benzoylchlorid zeigt. Wie sich Thiophen unter den gleichen Bedingungen verhalten würde, war bisher nicht bekannt.

Es hat sich nun gezeigt[2]), daß Phosphorpentoxyd aus Thiophen und Säurechloriden sowohl der aliphatischen wie der aromatischen Reihe Chlorwasserstoff unter Bildung von Ketonen der Thiophenreihe schon bei so niedrigen Temperaturen abzuspalten vermag, daß man die Reaktionen in offenen Gefäßen durch Erhitzen am Rückflußkühler vornehmen kann. Die dabei erhaltenen Ausbeuten sind zum Teil recht befriedigend (beim Acetylchlorid betragen sie 50 Proz. der Theorie) und werden sich höchst wahrscheinlich durch weitere Versuche noch steigern lassen.

[1]) H. Lecher, Ber. d. d. chem. Ges. **46**, 2664 (1913).

[2]) Deutsche Pat.-Anm. St. 20186.

Digitized by Google

Die bisher bekannten Methoden zur Darstellung von Thienylketonen, bei denen Aluminiumchlorid bzw. Quecksilberchloridthiophen[1]) als Katalysatoren Verwendung finden, übertrifft das neue Verfahren teils an Einfachheit, teils an Billigkeit.

Es sind auf diese Weise bisher aus folgenden Säurechloriden Ketone dargestellt worden: Acetylchlorid, Benzoylchlorid und o-Tolylsäurechlorid. Chloracetylchlorid ergab nur sehr geringe Mengen des ω-Chloracetothienons und Versuche mit o-Nitrobenzoylchlorid fielen völlig negativ aus, indem hier offenbar viel leichter eine Zersetzung des Säurechlorids als Wasserstoffabspaltung aus dem Thiophen eintrat. Daß Säurechloride allein durch Phosphorpentoxyd unter Chlorwasserstoffabspaltung zersetzt werden, konnte am Acetylchlorid gezeigt werden, das schon unter 100°, allerdings nur verhältnismäßig wenig, Salzsäuregas abspaltet, so daß die Reaktion jedenfalls keine katalytische ist; Spaltprodukte, z. B. die hier möglicherweise auftretende Dehydracetsäure, konnten nicht festgestellt werden. Jedenfalls liegt aber in der Zersetzung der Säurechloride mit ein Grund für die zuweilen schlechten Ausbeuten bei der Ketondarstellung.

Lecher hat die Frage aufgeworfen, worauf die Chlorwasserstoff abspaltende Wirkung des Phosphorpentoxyds beruhe. Er glaubte zuerst, daß die abzuspaltende Salzsäure in irgend einer Weise mit dem Phosphorsäureanhydrid reagiere, konnte aber experimentelle Beweise dafür nicht finden und ließ daher die Frage offen. Es hat sich nun ergeben, daß Ketonbildung beim Thiophen auch eintritt (beim Benzol wurden gleiche Versuche unter Druck analog der Lecherschen Arbeitsweise nicht angestellt, in offenen Gefäßen trat keine Reaktion ein), wenn man statt eines Säurechlorids ein *Säureanhydrid* verwendet. Das zeigt, daß von einer speziell

[1]) Steinkopf u. Bauermeister, diese Annalen **403**, 50 (1914).

Digitized by Google

Chlorwasserstoff abspaltenden Wirkung des Phosphorpentoxyds nicht die Rede sein kann.

Es ist bekannt, daß eine ganze Reihe von anorganischen Säureanhydriden mit organischen unter Bildung gemischter Säureanhydride zu reagieren vermögen, so das Anhydrid der arsenigen Säure[1]), der Borsäure[2]), der Chromsäure[3]), der Schwefelsäure[4]) und der Salpetersäure.[5]) Auch beim Phosphorphentoxyd will Pictet[3]) solche Anhydridbildung beobachtet haben, allerdings ohne einen Vertreter derselben näher zu beschreiben. In der Tat reagieren Phosphorpentoxyd und Essigsäureanhydrid, in molekularen Mengen zusammengebracht, sehr heftig miteinander, so daß bei nicht vorsichtigem Arbeiten außer großer Erhitzung sehr starke Verkohlung eintritt. Einheitliche oder gar krystallisierende Verbindungen dabei zu fassen, gelang auch mir nicht. Jedenfalls scheint mir aber bei vorsichtig geleiteter Reaktion mindestens als Primärprodukt dabei nichts anderes entstehen zu können, als das *Essig-metaphosphorsäureanhydrid*, entsprechend der Gleichung:

$$P_2O_5 + (CH_3CO)_2O = 2\,P\begin{matrix}=O\\-O.COCH_3\\=O\end{matrix}.$$

Daß ein solches Produkt stark acetylierend wirkt, ist von vornherein sehr wahrscheinlich, und es wäre die Reaktion dann durchaus analog den Acetylierungen bei Gegenwart von Schwefelsäure, bei denen man ja die Zwischenbildung von Acetylschwefelsäure, also auch eines gemischten Säureanhydrids, annimmt. Die *katalytische* Wirkung erkläre ich mir so:

---

[1]) Pictet und Bon, Bull. soc. chim. (3) **33**, 1139 (1905).

[2]) Pictet u. Geleznoff, Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 2219 (1903).

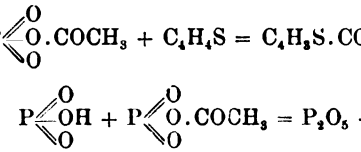
[3]) Pictet und Genequand, Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 2215 (1903).

[4]) Sillich, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 1241 (1905).

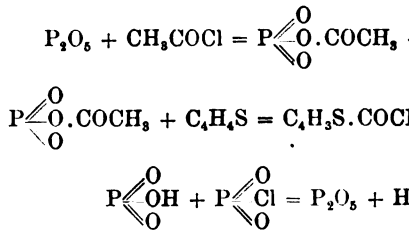
[5]) Pictet und Khotinsky, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 1163 (1907); Francis Francis, ebenda **39**, 3798 (1906).

Digitized by Google

Von zwei Molekülen des Essigmetaphosphorsäureanhydrids reagiert eines mit Thiophen[1]) unter Bildung des Ketons und von Metaphosphorsäure, die dann mit dem zweiten Molekül des Anhydrids Phosphorpentoxyd und Essigsäure liefert. Dies stets neu gebildete Molekül, Phosphorpentoxyd greift dann wieder, wie angegeben: in die Reaktion ein:



Bei der Analogie der Reaktionen von Säureanhydriden und Säurechloriden ist es nun sehr wahrscheinlich, daß die Reaktion mit Säurechloriden, z. B. Acetylchlorid, ganz analog, d. h. ebenfalls unter Zwischenbildung des Essig-metaphosphorsäureanhydrids, verläuft



Auch hier wird also das zur Reaktion notwendige Phosphorsäureanhydrid stets wieder neu gebildet.

Daß, wie Lecher angibt, Metaphosphorsäure das Phosphorpentoxyd nicht ersetzen kann, erklärt sich daraus, daß diese, wie ich fand, mit Acetylchlorid bzw. Essigsäureanhydrid nicht oder doch nur sehr schwer (bei andauerndem Erhitzen mit Acetylchlorid fand eine außerordentlich geringe Chlorwasserstoffentwicklung statt)

[1]) bzw. bei Lecher mit Benzol oder seinen Derivaten.

[2]) Das hier als Zwischenprodukt angenommene Chlorid der Metaphosphorsäure ist bisher nicht bekannt.

Digitized by Google

unter Bildung des Essig-metaphosphersäureanhydrids zu reagieren vermag.[1])

Ich habe versucht, reines Essig-metaphosphorsäureanhydrid darzustellen, und zwar aus Acetylchlorid und Metaphosphorsäure bzw. Natriummetaphosphat sowie aus Essigsäureanhydrid und Metaphosphorsäure bzw. Phosphorpentoxyd, um so die Richtigkeit meiner Annahme beweisen zu können. Es gelang jedoch nicht; nur Essigsäureanhydrid und Phosphorpentoxyd treten, wie oben angegeben, in Reaktion. Arbeitet man dabei vorsichtig unter Kühlung, so gelingt es, Verkohlung ziemlich zu vermeiden, und man erhält ein dunkles Produkt, das nach sorgfältigem Auswaschen des Essiganhydrids mit trocknem Äther und darauffolgendem Erhitzen mit Thiophen in der Tat geringe Mengen von Acetothienon lieferte, geringe Mengen deshalb, weil nur ein kleiner Teil des Acetanhydrids infolge der Unlöslichkeit des Pentoxyds in Reaktion tritt. Immerhin bildet dieser Versuch eine kleine Stütze meiner Annahme. Zu anderen Versuchen in dieser Richtung bin ich leider nicht mehr gekommen.

Das Verhalten aromatischer Säureanhydride und homologer bzw. substituierter Thiophene soll noch untersucht werden.

Experimentelles.

2-Acetothienon.

1. 50 g über Natrium destilliertes Thiophen, 57 g Acetylchlorid und 1 g Phosphorsäureanhydrid wurden im Ölbade am Rückflußkühler erhitzt. Schon bei 60° begann Chlorwasserstoffentwicklung. In dem Maße, wie diese nachließ, wurde die Temperatur gesteigert. Im ganzen wurde 14 Stunden auf 98° erhitzt und dann von Stunde zu Stunde die Temperatur um 5—10° erhöht bis

[1]) Herr Lecher macht mich darauf aufmerksam, daß das vielleicht daran liegt, daß die uns bekannte Metaphosphorsäure gar nicht das monomolekulare, sondern ein polymeres Produkt ist.

Digitized by Google

zu einer Höchsttemperatur von 130°. Die Masse wurde dabei nach und nach dunkler; zum Schluß war teilweise Verkohlung eingetreten.

Die Reaktionsmasse wurde in verdünnte Sodalösung gegeben und mit Wasserdampf wenig Thiophen und das Acetothienon übergetrieben, dies wie üblich getrennt und getrocknet und im Vakuum destilliert. Erhalten wurden 39 g Acetothienon vom Siedep. 94,5—96,5°$_{13\ mm}$; das sind 52 Proz. der Theorie. Identifiziert wurde es durch das *Semicarbazon* (vgl. die vorige Mitteilung), das den richtigen Schmelzp. von 190—191° zeigte.

2. In derselben Weise wurden 32 g Thiophen, 50 g Essigsäureanhydrid und 2 g Phosphorpentoxyd 20 Stunden auf 140° erhitzt. Die Weiterverarbeitung geschah wie beim ersten Versuch. Es wurden 25,2 g Acetothienon erhalten = 52,5 Proz. der Theorie. Ein analoger Versuch *ohne* Phosphorpentoxyd ergab kein Acetothienon.

ω-Chlor-2-acetothienon.

25 g Thiophen, 35 g Chloracetylchlorid und 0,5 g Phosphorsäureanhydrid wurden, wie oben, 5 Stunden auf 130° und 12 Stunden auf 140° erhitzt. Die Chlorwasserstoffabspaltung geht hier nur sehr langsam vor sich. Beim Eintragen in Sodalösung trat stürmische Reaktion ein, ein Zeichen dafür, daß noch viel unverbrauchtes Säurechlorid vorhanden war. Es wurde mit Äther aufgenommen, der Äther mehrfach mit verdünntem Alkali geschüttelt, mit Wasser gewaschen, mit Tierkohle und Chlorcalcium behandelt und abdestilliert. Die zurückbleibende, sirupartige Flüssigkeit schied bei Zimmertemperatur fast weiße Krystalle aus, die in verdünntem Natron unlöslich waren, die Augen zu Tränen reizten und nach dem Trocknen auf Ton bei 48° schmolzen. Schmelzpunkt des *ω-Chloracetothienons* angegeben = 47°.[1]) Die Ausbeute war sehr gering.

[1]) V. Meyer, Die Thiophengruppe. Braunschweig 1888. S. 182.

Digitized by Google

Phenyl-2-thienylketon.

10 g Thiophen, 18 g Benzoylchlorid und 0,2—0,3 g Phosphorpentoxyd wurden $6^1/_2$ Stunden auf 120—125°, wie oben, erhitzt. Lebhafte Chlorwasserstoffabspaltung. Die dunkle, teils feste, teils flüssige Masse wurde auf dem Wasserbade mit Sodalösung digeriert, ausgeäthert, der Äther getrocknet, mit Tierkohle gereinigt und entfernt. Die zurückbleibende, dunkle Flüssigkeit (8,3 g) erstarrte beim Abkühlen und ergab nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol *Phenyl-2-thienylketon* vom Schmelzp. 56°; angegeben 55,5—56°.

o-Tolyl-2-thienylketon.

14 g Thiophen, 26 g o-Tolylsäurechlorid und 0,3 bis 0,4 g Phosphorpentoxyd begannen schon bei 90° langsam unter Chlorwasserstoffabspaltung zu reagieren. Die Temperatur wurde 4 Stunden auf 130° und $3^1/_2$ Stunden auf 135—140° gehalten. Die Weiterverarbeitung geschah wie beim Chloracetothienon, zum Schluß wurde im Vakuum fraktioniert. Es wurden 13,3 g *o-Tolyl-2-thienylketon* vom Siedep. 174,5—175°$_{12\ mm}$ als grünliche Flüssigkeit erhalten.

Benzol, Essigsäureanhydrid und Phosphorpentoxyd,

in Mengen von 30, 50 und 2 g 13 Stunden auf 100 bis 140° erhitzt, färbten sich schwach bräunlich, lieferten aber kein Acetophenon.

Digitized by Google

Über Chrysarobin;

von *O. Hesse.*

[Dritte Mitteilung.][1])

(Eingelaufen am 31. Juli 1915.)

Meine zweite Untersuchung des Chrysarobins, das nach der Aufschrift den Vorschriften des Deutschen Arzneibuches 4. oder 5. Ausgabe entsprach, hatte ergeben, daß das aus heißem Benzin oder einem Gemisch von gleichen Teilen Benzin und Benzol krystallisierte Präparat aus Chrysophanol $C_{15}H_{12}O_3$, Emodinol $C_{15}H_{12}O_4$ und deren Monomethyläthern bestand, ferner, daß der Gehalt desselben an Chrosophanolmethyläther gegen früher sehr gering war. Auch wurde in dem Chrysarobin vom Jahre 1905 und 1906 ein erheblicher Gehalt an Chrysarobol, einem Isomeren des Emodinols, gefunden. Während die Trennung des letzteren Körpers von den anderen Bestandteilen des Chrysarobins ziemlich leicht bewerkstelligt werden konnte, war die des Chrysophanols, abgesehen von kleinen Mengen desselben und des Emodinols wegen deren Methyläthern, welche mit jenen zusammenkrystallisieren, nicht durchführbar.

Wurde aber durch Jodwasserstoffsäure aus dem aus Benzin oder Benzin-Benzol krystallisierten Präparat das Methyl entfernt, wobei die Reaktion nach

$$C_{15}H_{11}O_3(OCH_3) + HJ = C_{15}H_{11}O_3(OH) + CH_3J$$
$$C_{15}H_{11}O_2(OCH_3) + HJ = C_{15}H_{11}O_2(OH) + CH_3J$$

erfolgte, so ging auch nun die Trennung von Chrysophanol und Emodinol leicht von statten. Bei fraglicher Reaktion fand also einfach ein Austausch von Methyl gegen Wasserstoff statt; eine Addition von Wasserstoff und damit Bildung von freiem Jod war somit ausge-

[1]) Erste Mitteilung: diese Annalen **309**, 53 (1899), zweite Mitteilung: ebenda **388**, 65 (1912).

Digitized by Google

schlossen. Auch wenn Chrysophanol und Emodinol für sich mit reiner Jodwasserstoffsäure erhitzt werden, tritt natürlich keine Abscheidung von Jod ein. Ebenso wie diese Anthranole verhält sich das Chrysarobol.

Gleichwohl zeigte das käutliche Chrysarobin bei der Methoxylbestimmung nach Zeisels Verfahren ohne Ausnahme eine Abscheidung von Jod, welche durch die Braunfärbung der zurückfließenden Jodwasserstoffsäure wie auch der Säure im Reaktionskölbchen erkennbar war. Allein diese Abscheidung von Jod hatte für die fernere Untersuchung keine Bedeutung, weil die aus Benzin oder Benzin-Benzol krystallisierten Präparate jene Eigenschaft nicht mehr besaßen. Die Bildung von Jod bei fraglicher Behandlung des Chrysarobins deutete nach meinen bisherigen Beobachtungen auf einen Gehalt desselben an Chrysophansäure und ähnlichen Anthrachinonen hin. Werden diese Chinone mit A bezeichnet, so verläuft fragliche Reaktion nach der Gleichung:

$$A + 4HJ = (A + H_2 - O) + H_2O + 4J,$$

d. h. es entstehen durch Addition von Wasserstoff und Wegnahme von Sauerstoff die betreffenden Anthranole.

Liegen A-Monomethyläther vor, so treten 5 Mol. HJ in Reaktion und bildet sich das betreffende Anthranol, 1 Mol. CH_3J, 1 Mol. H_2O und 4 At. J.

Von diesem verschiedenen Verhalten der in Rede stehenden Anthrachinone und Anthranole habe ich seit mehr als 20 Jahren zur Unterscheidung derselben den weitesten Gebrauch gemacht, war aber von dem im vorliegenden Falle überhoben, da schon die einfach rasch umkrystallisierten Präparate bei der Behandlung mit Jodwasserstoffsäure kein Jod abschieden.

Fast gleichzeitig mit meiner zweiten Mitteilung über Chrysarobin kam von Tutin und Clewer eine Abhandlung über den gleichen Gegenstand zur Veröffentlichung[1]) und

[1]) Journ. chem. Soc. **101**, 290 (1912).

Digitized by Google

von diesen Autoren etwa ein Jahr später ein Nachtrag[1]) dazu.

In letzterer Mitteilung führen Tutin und Clewer an, daß das käufliche Chrysarobin in veränderlichen Mengen stets Chrysophanol, wie sie die Chrysophansäure zu nennen belieben, Emodinmonomethyläther $C_{16}H_{12}O_5$, Chrysophananthranol $C_{15}H_{12}O_3$ und Dehydroemodinanthranolmonomethyläther $C_{16}H_{12}O_4$ enthalte, bisweilen auch Ararobinol $C_{23}H_{16}O_5$ und Emodin. Den Emodinolmethyläther, den sie nur in Spuren gefunden haben wollen, übergehen sie in dieser Mitteilung, dagegen heben sie ganz besonders hervor, daß sie in drei Proben Chrysarobin 13,4 bis 41,1 Proz. Dehydroemodinanthranolmonomethyläther gefunden hätten und daß ich das diesem Äther zugrunde liegende Anthranol durch Behandlung des betreffenden Materials mit Salz- oder Jodwasserstoffsäure einfach in Emodinol übergeführt hätte. Wie eine solche Überführung mit Salzsäure möglich sein soll, geben Tutin und Clewer nicht an; wenn aber eine solche Überführung mit Jodwasserstoffsäure stattgefunden hätte, so hätten sich auf jedes Mol. des Äthers 2 At. Jod abscheiden müssen, während ich bei fraglicher Behandlung keine Spur davon beobachtet habe. Aber auch Tutin und Clewer haben eine solche Abscheidung von Jod nicht beobachtet, denn für den einen Versuch, den sie über-

[1]) Proceed. chem. Soc. **20**, 285 (1913). Mit Bezug auf die Bemerkung Tutin und Clewers: „Very shortly after the appearence of the above communication (Journ. chem. Soc. **101**, 290) a paper on the same subject was published by O. Hesse" führe ich an, daß meine Abhandlung am 17. Januar 1912 bei der Red. der Annalen einlief und daß Tutin und Clewer ihre Abhandlung am 1. Februar 1912 der Chem. Soc. in London vorlegten. Ein kurzer Bericht davon, der mir am 5. Februar 1912 aus London zukam, bestimmte mich, meiner Abhandlung, die im Druck zur Revision eben vorlag, auf S. 88 eine Anmerkung dazu zu geben, in welcher ich betonte, daß ich in meinen langjährigen Untersuchungen des käuflichen Chrysarobins keine Andeutung für das Vorkommen des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers in demselben beobachtet hätte.

Digitized by Google

haupt näher anführen, geben sie an, daß in dem Reaktionskölbchen außer Essigsäure, die sie in Form von Eisessig zugesetzt hatten, nur Jodwasserstoffsäure und Emodinol gewesen sei, während, wenn letzteres wirklich durch Reduktion entstanden wäre, etwa 0,25 g Jod zugegen sein mußten.

Diese und andere Angaben und Behauptungen Tutin und Clewers in betreff des Chrysarobins bestimmten mich, das käufliche Präparat von neuem zu untersuchen. Zu dieser Untersuchung kam das der Vorschrift des Deutschen Arzneibuches, 5. Ausgabe, entsprechende Chrysarobin in sechs Proben von einem und demselben Darsteller. Dasselbe wurde in Abständen von 4 bis 5 Monaten zu dem Zweck bezogen, um kennen zu lernen, ob das fragliche Präparat immer ganz gleich sei. Dies traf für die vier ersten Proben zu, die unten mit A bezeichnet werden sollen; die fünfte und sechste Probe stimmten zwar unter sich überein, differierten aber in einigen Punkten wesentlich davon; dieselben werden unten mit B bezeichnet. C und D bezeichnen zwei englische Fabrikate, welche 1913 in London unter der dort üblichen Bezeichnung Acidum chrysophanic. erhalten wurden. Von C konnte der Name des Darstellers in Erfahrung gebracht werden, nicht dagegen von D.

A, B und D bildeten gelbbraune Pulver, C ein braunes Pulver; A und D lösten sich in heißem Benzol mit gelber Farbe, B und C dagegen mit gelbbrauner Farbe.

Verhalten von konz. Jodwasserstoffsäure zu Chrysarobin, Bestimmung des Methoxylgehaltes desselben.

Wird solches Chrysarobin, das frei von Chrysophansäure und ähnlichen Anthrachinonen ist, überhaupt aus Anthranolen besteht, in einer Menge von 0,5 g unter Zusatz von 0,03 g Chrysophansäure, Emodinmethyläther (Physcion) oder beiden zusammen mit Jodwasserstoffsäure nach dem Verfahren von Zeisel erhitzt, so tritt nach etwa 1 Stunde in dem Gasabzugsrohr und zwar in der Nähe

Digitized by Google

der Stelle, wo die Warmwasserspülung beginnt, ein Sublimat von Jod auf. Diese Erscheinung entspricht einem Gehalt des Chrysarobins an genannten Anthrachinonen zu rund 6 Proz.

A und D gaben nun kein Sublimat, B ein sehr schwaches, C ein starkes Sublimat von Jod. Jedoch war bei A und D die zurückfließende Jodwasserstoffsäure deutlich braun gefärbt; aber es wurde auch kein Sublimat von Jod bemerkt, als die Menge des angewandten Chrysarobins auf das Doppelte, auf 1 g erhöht wurde. Daraus folgt, daß A und D weniger als 3 Proz. an Chrysophansäure und Emodinmethyläther enthalten, B und C davon gegen 6 Proz. oder mehr.

Wurde der Jodwasserstoffsäure Eisessig oder Essigsäureanhydrid zugesetzt, wie von verschiedenen Seiten zum Zweck der Methylbestimmung geschieht, so bildete sich in keinem Falle ein Sublimat von Jod, weil die zurückfließende Essigsäure das etwa auftretende Jod löste und in das Reaktionsgefäß zurückleitete.

Reines Chrysarobin gibt, mit Jodwasserstoffsäure, welche frei von gelöstem Jod ist, nach dem Zeiselschen Verfahren oder im geschlossenen Glasrohr auf 130° erhitzt, in keinem Falle Abscheidung von Jod, sondern nur etwas Methyljodid, dagegen käufliches Chrysarobin außer Methyljodid stets Abscheidung von Jod, dessen Menge, wenn das Erhitzen des Präparates mit reiner Jodwasserstoffsäure in geschlossenem Glasrohr erfolgte, sofort mittelst Natriumsulfitlösung bestimmt werden kann.

An Methoxyl ergaben nun die jetzt untersuchten Proben von käuflichem Chrysarobin:

A	B	C	D
3,30—3,68	3,89	4,09	3,93 Proz.

Da der Emodinolgehalt der entmethylierten Proben durchgehend etwas größer gefunden wurde, als sich aus dem Methoxylgehalt berechnen läßt, so folgt hieraus mit großer Wahrscheinlichkeit, daß keine dieser Proben Chrysophansäure- oder Chrysophanolmethyläther enthielt.

Digitized by Google

Die Extraktion des käuflichen Chrysarobins.

Zur Extraktion des Chrysarobins können nur solche Solvenzien Verwendung finden, welche eine Autoxydation desselben möglichst verhindern, so Petroläther, Benzin und Benzol, reiner Äther und Chloroform. Tutin und Clewer wandten zur Extraktion des Chrysarobins im Soxhletapparat nacheinander Petroläther (Siedep. 35—50°), Äther und Chloroform an und erhielten in Prozenten bei drei Proben:

	I	II	III
Petrolätherextrakt . . .	54	45	24
Ätherextrakt	42	52	72
Chloroformextrakt . . .	0,45	0,5	—

In meinen Versuchen ging die Extraktion des Chrysarobins im Soxhletapparat durch Petroläther (Siedep. 30 bis 50°) sehr langsam vor sich, so daß z. B. 3,5 g Chrysarobin über 100 Stunden Zeit zur vollständigen Extraktion erforderten. Der Grund dafür dürfte die niedere Temperatur sein, bei welcher der Petroläther siedete. Bei großer Zeitersparnis, aber mit demselben Enderfolge, wandte ich Benzin vom Siedep. 80—90° an. Des rascheren Arbeitens wegen verfuhr ich schließlich in der Weise, daß ich 10 g Chrysarobin mit 400 ccm Benzin in einen Kolben mit aufgesetztem Steigrohr unter öfterem Bewegen etwa 10 Minuten lang kochte, dann die Masse zum Absetzen kurze Zeit bei 50—60° stehen ließ und die klare Lösung durch ein gewogenes Faltenfilter in einem Erlenmeyerkolben filtrierte. Sodann wurde diese Manipulation dreimal wiederholt, jedoch nur mit je 300 ccm Benzin, und die fast bis zum Rand gefüllten Erlenmeyerkolben gut verschlossen zum Zweck der Krystallisation beiseite gestellt. Zuletzt wurde der unlösliche Anteil des Chrysarobins auf das Faltenfilter gebracht und dieses im Soxhletapparat noch mit Benzin extrahiert.

Das nunmehrige Gewicht des Faltenfilters ergab die Menge des in Benzin unlöslichen Teils des Chrysarobins und die Differenz desselben gegen die angewandte Menge

Digitized by Google

Chrysarobin die Menge des in Benzin löslichen Teils des Chrysarobins. Es wurden so in Prozenten gefunden. Bei

	A	B	C	D
durch Benzin extrahiert . .	96,5	93,4	83,3	96,3
in Benzin unlöslich	3,5	6,6	16,7	3,7

Der in Benzin lösliche Teil des Chrysarobins entspricht dem Petroleumextrakt von Tutin und Clewer, der darin unlösliche, weil löslich in Äther, dem Ätherextrakt dieser Autoren. Dem in Benzin löslichen Teil kam der Methoxylgehalt des Chrysarobins bis auf Spuren zu, die in dem in Benzin unlöslichen Teil gefunden wurden.

Der in Benzin lösliche Teil des käuflichen Chrysarobins.

Dieser Teil besteht in der Hauptsache aus Chrysophanol und ähnlichen Anthranolen, welche die Wirkung des Chrysarobins bei verschiedenen Hautkrankheiten bedingen und daneben zum größeren Teil aus Chrysophansäure und ähnlichen Anthrachinonen, welche ohne Wirkung gegen fragliche Hautkrankheiten sind. Sofern das käufliche Präparat weniger als 3 Proz. von diesen Anthrachinonen enthält, gelingt die Abscheidung derselben durch mehrmaliges rasches Umkrystallisieren des Präparates aus heißem Benzol, wobei die Chinone in der Mutterlauge bleiben. Die Analyse eines so gereinigten Chrysarobins ist unten angegeben. Ist aber jener Gehalt gegen 6 Proz. und mehr, so ist nach meinen bisherigen Beobachtungen eine soche Reinigung des Chrysarobins nicht durchführbar. Übrigens ist auch die Reinigung des Chrysarobins in ersterem Falle so mit Verlust verbunden, daß eine solche im großen sich in keinem Falle empfehlen dürfte, ganz abgesehen davon, daß diese Manipulationen, unter dem Einflusse der Luft ausgeführt, eine Neubildung von Chrysophansäure nach sich ziehen können.

Dagegen lassen sich diese Chinone verhältnismäßig leicht aus dem fraglichen Gemisch entfernen, wenn deren benzolische eventuell auch benzinische Lösung in

Digitized by Google

einer Wasserstoffatmosphäre mit Kalilauge gewaschen wird.

Schon Attfield[1]) wandte Kaliumhydroxyd zur Reinigung des Chrysarobins an, die ihm aber nicht gelang, da er unbewußt die vorhandenen Anthranole in die zugehörigen Chinone überführte, so daß er nun das Chrysarobin vermeintlich aus 80—84 Proz. „Chrysophansäure" bestehend befand. Liebermann und Seidler[2]) fanden dann das rasch aus Benzol oder Eisessig krystallisierte Chrysarobin frei von Chrysophansäure; demzufolge lösten sich ihre Präparate in mäßig konz. Kalilauge mit *gelber* Farbe, was nicht der Fall gewesen wäre, wenn in denselben Chrysophansäure enthalten gewesen wäre.

Tutin und Clewer fanden hingegen in dem käuflichen Chrysarobin 6,2—8,9 Proz. Chrysophansäure und Emodinmethyläther, die sie aus der chloroformischen Lösung des Petrolätherextraktes durch sukzessive Behandlung derselben mit 1,5prozentiger Kaliumhydroxydlösung abschieden. Dabei soll das Chrysophanol in Chloroform gelöst bleiben, woraus es erst bei Anwendung von 5prozentiger Kaliumhydroxydlösung abgeschieden werde. Indes war es mir möglich, aus dem einmal aus Benzin krystallisierten Chrysarobin in chloroformischer Lösung nicht nur mittelst $^n/_4$- (also 1,4prozentiger) Kaliumhydroxydlösung die vorhandene kleine Menge Chrysophansäure herauszulösen, sondern auch bis auf Spuren sämtliche Anthranole. Der Grund hierfür ist, daß diese Anthranole nicht unlöslich in solcher Kalilösung sind und zwar lösen sich davon (im Mittel von drei Versuchen) 0,027 g in 50 ccm $^n/_4$-KOH-Lösung, wenn diese (1 g) in Benzol (150 ccm) gelöst angewandt werden.

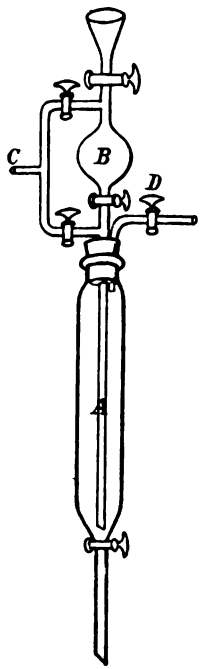
In meinen Versuchen habe ich insbesondere mit Benzol als Lösungsmittel für Chrysarobin und das daraus erhältliche Chrysophansäuregemisch gearbeitet und es

[1]) Pharm. Journ. and Transact. (III) **5**, 721 (1875).

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **11**, 1603 (1878); diese Annalen **212**, 29 (1882).

Digitized by Google

ergab sich für das letztere, aus B und C erhalten, bei der Konzentration 1 g:150 ccm mit 50 ccm $^n/_4$-Kaliumhydroxydlösung im Mittel von 3 Versuchen 0,169 g. Andererseits lösten 50 ccm n-Kaliumhydroxydlösung aus den von Chrysophansäure und ähnlichen Chinonen befreiten Anthranolen im Mittel von 3 Versuchen 0,135 g, dagegen aus dem Chrysophansäuregemisch 0,8 g. Hieraus ergibt sich nun, daß sich die Löslichkeit zwischen den Anthrachinonen und den entsprechenden Anthranolen wie 6:1 verhält



und daß, um die Chrysophansäure und ähnliches aus Chrysarobinlösung in Benzol durch Kaliumhydroxyd herauszulösen, etwa 5 Tle. davon gegen 1 Tl. der Anthrachinone erfordert werden, dagegen für die Anthranole auf 1 Tl. derselben etwa 18 Tle. Kalilauge. Dabei kommt es auf die Konzentration der letzteren nicht an; dieselbe kann n, $^n/_2$, $^n/_4$, $^n/_5$, ja selbst $^n/_{10}$ sein. Gleichwohl empfiehlt sich wegen der besseren Beobachtung, Kalilauge von der Konzentration $^n/_4$ oder $^n/_5$ anstatt n oder $^n/_2$ zur Extraktion der Anthrachinone anzuwenden, und diese Waschungen mit je 50 ccm so lange fortzusetzen, bis die Lösung gelb oder dunkelgelb, frei von roter Nüance erscheint. Dabei ist jedoch der Sauerstoff völlig auszuschließen. Dies habe ich durch den neben abgebildeten Apparat erreicht. Dieser Apparat besteht aus einem zylindrischen Gefäß *A* von 300 ccm Rauminhalt, in welchen 150—200 ccm der zu untersuchenden Benzol- (oder auch Benzin)lösung gebracht werden. Durch *C* strömt Wasserstoff ein, der durch eine Auflösung von Pyrogallol in Kalilauge von einem etwaigen Gehalt an Sauerstoff befreit ist, bis alle Luft in *C* durch *D* verdrängt ist. Sodann wird durch andere Hahnstellung

Digitized by Google

die in *B* befindliche Kalilauge mittelst Wasserstoff in *A* hinabgedrückt und dann, indem die Hahnstellung wieder wie anfänglich ist, die Kalilösung mit der Benzollösung 7—10 Minuten lang durch Wasserstoff innigst gemischt. Hierauf wird der Hahn *D* geschlossen, und die Mischung der Benzol- und Kalilösung der Ruhe überlassen. Nach etwa 5 Minuten hat sich in der Regel die Kalilösung vollständig abgeschieden, welche nun durch Wasserstoff in verdünnte überschüssige Salzsäure gedrückt wird. Sodann wird der Hahn *D* geöffnet und die ganze Manipulation kann von neuem beginnen.

Bei der Extraktion wurden von je 10 g Chrysarobin mit Benzin gegen 1500 ccm Lösung erhalten. Diese Lösung wurde durch Destillation auf etwa 400 ccm konzentriert, die konzentrierte Lösung erst auskrystallisieren gelassen und nunmehr in zwei gleichen Mengen mit $^n/_4$- oder $^n/_5$-Kalilösung gewaschen, wozu eine einmalige Wiederholung genügte. Weiter wurde das aus der Benzinlösung insgesamt erhaltene Chrysarobin in 800 ccm Benzol gelöst und dieses in vier gleichen Mengen mit Kalilösung gewaschen, wozu eine dreimalige Waschung mit je 50 ccm Kalilösung bei *A* und *D* genügte, während bei *B* und *C* eine weitere Wiederholung derselben nötig war.

Die gelbrote flockige Fällung, welche in der Kalilösung durch überschüssige Salzsäure erfolgte, bildete nach dem Trocknen an der Luft eine rötlichgelbe, amorphe, pulverige Masse, welche wasserfrei war und gegen 155° schmolz. Diese Masse wurde von neuem in Benzol gelöst, so zwar, daß für 0,2—1,5 g 150 ccm, für 1,5—2 g 200 ccm Benzol genommen wurden. Jede dieser Lösungen wurde wiederholt mit je 50 ccm $^n/_4$-Kaliumhydroxydlösung gewaschen, bis die Waschung nicht mehr rot oder rötlich gefärbt war, sondern nur gelb bis dunkelgelb. Mit dieser Nachbehandlung durch Kalilösung, wobei die Hälfte oder noch weniger Waschungen gegen die anfänglichen erforderlich waren, wurde erreicht, daß ein ansehnlicher Teil der Anthranole, welche bei den oft zahlreichen anfänglichen

Digitized by Google

Waschungen in die Waschflüssigkeit mit übergingen, in der Benzollösung gelöst blieb und so von der Chrysophansäure und deren Begleitern getrennt wurde. Der alsdann in der alkalischen Lösung durch überschüssige Salzsäure erzeugte Niederschlag wurde trocken in der geringsten Menge kochenden Eisessigs gelöst, worauf beim Erkalten die Chrysophansäure und ihre krystallisierbaren Begleiter sich ausschieden, amorphe Substanzen aber in der Mutterlauge blieben. Erstere wurden nochmals aus kochendem Eisessig umgelöst. War der Niederschlag, welcher bei den anfänglichen Waschungen durch überschüssige Salzsäure in der alkalischen Lösung erhalten wurde, weniger als 0,2 g, so genügte hier schon das einmalige Lösen desselben in wenig kochendem Eisessig, aus welchem sich beim Erkalten die krystallisierbaren Anthrachinone abschieden.

Die so erhaltene „Chrysophansäure", welche von 165—170° schmolz, wurde der Methoxylbestimmung unterworfen und das Emodinol im rückständigen Anthranolgemisch mittelst Benzol bestimmt, in welchem sich dasselbe beim Kochen sehr schwer, in der Kälte nur in Spuren löst. Aus der Menge des Emodinols und dem Gehalt an Methoxyl wurde sodann die Menge des Emodins und Emodinmonomethyläthers durch Rechnung abgeleitet.

Auf diese Weise wurden in Prozenten erhalten bei

	A	B	C	D
Chrysophansäure	1,2	4,4	8,3	1,3
Emodinmonomethyläther . .	0,2	0,6	3,0	Spur
Emodin	—	0,3	0,8	—

In bezug auf das Emodin sei noch bemerkt, daß die An- oder Abwesenheit desselben in der Rohchrysophansäure noch durch Behandlung derselben in Chloroformlösung mit wäßriger Sodalösung konstatiert wurde; die gefärbte Lösung wurde mit Salzsäure übersättigt, mit Äther ausgeschüttelt, dieser langsam verdunstet und beobachtet, ob sich dabei Krystalle von Emodin abschieden.

Digitized by Google

Das reine Chrysarobin.

Unter reinem Chrysarobin oder Chrysarobinum purum verstehe ich das von den in Benzin unlöslichen Substanzen und von den Anthrachinonen befreite Chrysarobin im Gegensatz zu dem käuflichen, offizinellen, aber unreinen Chrysarobin oder Chrysarobinum venale.[1])

[1]) Eder nimmt im Arch. Pharm. 253, 2 (1915) die Bezeichnung „Chrysarobin" als gleichbedeutend mit „Araroba depurata" an und bedeutet, daß Liebermann und Seidler für ihr Präparat, das nach meiner Auffassung *reines Chrysarobin* war, ohne weiteres den Namen Chrysarobin beibehalten hätten, zumal als die Bezeichnung Chrysarobin für die offizinelle Droge noch gebräuchlich sei. Die Firma D. S. Kemp in Bombay, welche das Chrysarobin in den englischen Drogenhandel 1875 einführte, bezeichnete mit dem Namen Chrysarobin allerdings nur eine mechanisch gereinigte Araroba und verband letzteren Namen wegen der Farbe mit dem Namen eines brasilianischen gelben Schmetterlings zu Chrys-arobin. Eine neue Konfusion auf diesem Gebiete wurde dadurch geschaffen, daß Attfield, dem die exakte Untersuchung dieser Droge nicht gelang, das Chrysarobin als gleichbedeutend mit Chrysophansäure erklärte, obgleich diese Droge frei von Chrysophansäure war, die aber bei der Untersuchung aus den vorhandenen Anthranolen entstand. Diese irrtümliche Bezeichnung Chrysophanic acid für Chrysarobin ist heute noch in England üblich. Die britische Pharmakopoe vom Jahre 1898 unterscheidet Araroba, Goa-Powder synonyms Crude Chrysarobin von Chrysarobinum, Chrysarobin, dagegen der Pharmaceutical Codex, herausgegeben vom Council der Pharmaceutical Society of Great-Britain zwischen Araroba, synonyms Crude Chrysarobin, Goa-Powder und Chrysarobinum synonym Chrysophanic acid.

In Deutschland erscheint in dem Deutschen Arzneibuch, 2. Ausgabe (1882) erstmals das Chrysarobin aufgeführt und wird als gelbes, leichtes, krystallinisches Pulver beschrieben. Anscheinend lag dem Verfasser dieses Artikels das Chrysarobin von Liebermann und Seidler als Muster vor. Diese Beschreibung ist in den folgenden zwei Ausgaben beibehalten worden, obgleich das hier in den Handel gebrachte offizinelle Chrysarobin, soweit mir bekannt, diese Farbe nicht besaß: es war nicht gelb, sondern gelblich bis gelbbraun. In der zweiten Ausgabe des D. A. B. findet sich bei dem Artikel Chrysarobinum noch der Nachsatz: Wenn Chrysophansäure zum äußerlichen Gebrauch verlangt wird, so ist Chrysarobin zu geben.

Den Namen Chrysophansäure findet man auch sonst in den betreffenden Preislisten angeführt, so Acidum chrysophanicum medici-

Digitized by Google

Dasselbe wird erhalten, wenn die wie oben mit $^n/_4$- oder $^n/_5$-Kaliumhydroxydlösung behandelte Benzollösung durch Destillation auf ein geringes Volumen gebracht wird, worauf beim Erkalten reines Chrysarobin krystallisiert, das, von der Mutterlauge getrennt, noch einmal aus heißem Benzol umzukrystallisieren ist. Für die Praxis ist die Behandlung des Chrysarobins mit Benzin unnötig, es genügt hier die alleinige Behandlung der benzolischen Chrysarobinlösung mit fraglicher Kalilösung, weil die in Benzin unlöslichen Bestandteile des Rohchrysarobins sich in verdünnter Kalilauge lösen.

Das reine Chrysarobin bildet ein krystallinisches Pulver von citronengelber, reingelber Farbe, ohne jeden rötlichen Stich, das bei 169—172° schmilzt, sich mit gelbroter Farbe in konz. Schwefelsäure und leicht und mit gelber Farbe in Chloroform oder heißem Benzol löst. Es löst sich bei Luftabschluß in mäßig konz. Kalilauge mit gelber Farbe, die, wenn Luft hinzutritt, sich sogleich rötet und bald kirschrot wird, in einer Wasserstoffatmosphäre aber unverändert gelb bleibt.

Das reine Chrysarobin läßt sich, wie eben angegeben, schon aus dem käuflichen Chrysarobin durch wiederholte Krystallisation aus heißem Benzol gewinnen, wenn das käufliche Präparat von der Qualität A ist. Ein so erhaltenes reines Chrysarobin, das hier mit E bezeichnet werden mag, ergab bei der Analyse folgendes:

E. 0,1655 g gaben 0,441 CO_2 und 0,0755 H_2O.
0,537 g „ nach Zeisels Verfahren 0,162 AgJ, ferner 0,318 Emodinol.

Hieraus folgt, daß dieses reine Chrysarobin aus 39,1 Proz Chrysophanol, 26,2 Proz. Emodinol und 37,7 Proz. Emodinolmethyläther bestand, welches verlangt

---

nale, womit das käufliche offizinelle Chrysarobin gemeint ist, und Acidum chrysophanicum crystallisatum, unter welchem Rheïn zu verstehen ist. Ich meine, es wäre an der Zeit, daß man endlich mit diesen irreführenden Bezeichnungen der betreffenden Präparate aufräumte und sie nur mit den ihnen zukommenden Namen aufführen würde.

Digitized by Google

	Ber.	Gef.
C	72,31	72,67
H	5,01	5,10
OCH_3	3,98	3,98

Das durch sukzessives Waschen der Benzollösung mit $^n/_4$-Kaliumhydroxydlösung erhaltene reine Chrysarobin gab bei der Analyse folgendes:

A. 0,1908 g gaben 0,5075 CO_2 und 0,0942 H_2O.
0,2105 g „ nach den Versuchen von Zeisel 0,056 AgJ, ferner 0,1342 Emodinol.

B. 0,524 g gaben nach den Versuchen von Zeisel 0,165 AgJ.
0,492 g der erhaltenen Anthranole gaben 0,297 Emodinol.

C. 0,517 g gaben nach Zeisel 0,152 AgJ.
0,495 g der erhaltenen Anthranole gaben 0,338 Emodinol.

D. 0,506 g gaben nach Zeisel 0,187 AgJ, ferner von 0,495 Anthranolen 0,315 Emodinol.

Sämtliche Proben gaben bei der Behandlung mit Jodwasserstoffsäure von 1,7 spez. Gew., die frei von gelöstem Jod war, keine Abscheidung von Jod, sei es nach dem Verfahren von Zeisel oder beim Erhitzen im geschlossenen Glasrohr etwa 2 Stunden auf 130°. Aus obigem ergibt sich nun in Prozenten bei dem reinen Chrysarobin von

	A	B	C	D	E
Chrysophanol	35,6	39,6	34,5	34,1	39,1
Emodinolmonomethyläther . . .	33,8	36,2	33,8	42,5	34,7
Emodinol	30,6	26,2	31,7	23,4	26,2

Für das aus A erhaltene reine Chrysarobin ergibt sich hiernach

	Ber.	Gef.
C	72,22	72,54
H	5,00	5,51

Die Zusammensetzung des reinen Chrysarobins.

Das reine Chrysarobin besteht aus den Anthranolen Chrysophanol und Emodinol und ihren Methyläthern, jedoch fehlt gegenwärtig der Chrysophanolmethyläther in demselben. Dasselbe wird, wie aus vorstehendem ersichtlich, fast in gleicher Zusammensetzung durch wiederholtes rasches Krystallisieren aus Benzol erhalten, wie durch

Digitized by Google

Waschung der Benzollösung des käuflichen Chrysarobins mit $^n/_4$- oder $^n/_5$-Kaliumhydroxydlösung. Erhalten wurden an reinem Chrysarobin bei A 83,9, B 80,1, C 59,7 und D 85 Proz.

Werden diese Waschungen fortgesetzt, so kommt man schließlich zum Chrysophanol und zu dem Emodinolmethyläther. Zweckmäßig wendet man dabei anstatt $^n/_4$- oder $^n/_5$-Kalilösung eine stärkere Lösung, n-KOH an. Das aus A, B, C oder D erhaltene reine Chrysarobin (1 g) wurde in Benzol (100 ccm) gelöst und diese Lösung (200 ccm) in dem bezeichneten Apparat mit n-Kaliumhydroxydlösung (50 ccm) je etwa 7 Minuten lang gewaschen. Auf 1 g Chrysarobin wurden so nach und nach 10—12 g KOH in Form einer n-Lösung gebraucht. Die basische Lösung wurde in verd. überschüssige Salzsäure fließen gelassen, der gelbe Niederschlag nach dem Trocknen in heißem Eisessig gelöst, aus welchem beim Erkalten sich eine reichliche Krystallisation abschied, welche aus blaßgelben, bei 186° schmelzenden platten Nadeln bestand. Hiervon gaben

I. 0,102 g Substanz 0,275 CO_2 und 0,0485 H_2O,
0,270 g „ nach Zeisels Verfahren 0,038 AgJ, ferner 0,257 der hierbei erhaltenen Anthranole 0,070 Emodinol.

Die vorstehende Krystallisation wurde nochmals in dieser Weise behandelt, der Niederschlag aber aus einem heißen Gemisch von gleichen Teilen Benzol und Benzin umkrystallisiert. Erhalten wurde eine Krystallisation, welche der vorigen glich und bei 184° schmolz.

II. 0,440 g gaben nach dem Verfahren von Zeisel 0,066 AgJ, ferner die dabei erhaltenen Anthranole von 0,414 g 0,079 Emodinol.

Hieraus ergibt sich die Proportion für	I	II
Chysophanol	73,1	79,6
Emodinolmonomethyläther . . .	16,1	16,7
Emodinol	10,8	3,7

Aus I ergibt sich ferner

	Ber.	Gef.
C	73,83	73,53
H	5,02	5,32

Digitized by Google

Hieraus folgt, daß das Chrysophanol von der Kalilösung bevorzugt wurde, daß aber auf diesem Wege bei geringem Material ein reines Chrysophanol kaum zu erwarten ist. Wurde aber letztere Krystallisation unter Anwendung von frisch geschmolzenem Natriumacetat acetyliert, so wurde dabei Triacetylchrysophanol erhalten, welches nach zweimaligem Umkrystallisieren aus heißem Eisessig rein war. Dies wurde nun in einer Wasserstoffatmosphäre durch Kalilauge verseift. Das hieraus durch überschüssige Salzsäure gefällte Chrysophanol wurde durch Umkrystallisieren aus heißem Benzol in schönen blaßgelben Blättchen erhalten, welche bei 202° schmolzen. Wird es vorsichtig höher erhitzt, so destilliert es als Flüssigkeit, während ein Teil in kleinen gelben Blättchen sublimiert. In konz. Schwefelsäure löst es sich mit gelbroter Farbe, die aber bald dunkler und schließlich beim Erhitzen grünlichbraun wird. Wie ich früher angab, löst es sich nicht in Kali- oder Natronlauge. Diese Angabe ist von Tutin und Clewer mit Recht beanstandet worden. Ich bemerke nachträglich dazu, daß verd. Kali- oder Natronlauge angewandt wurde und zwar von Kalilauge die Konzentration $^n/_2$. Wie verdünnt die Natronlauge war, ist mir leider jetzt unbekannt. Übrigens geben Tutin und Clewer an, daß sich Chrysophanol aus chloroformischer Lösung erst durch Kalilauge entziehen läßt, wenn dieselbe 5prozentig ist und sich in 10prozentiger Kalilauge löst. Letztere Angabe kann ich bestätigen. Indes kommt es dabei weniger auf die Konzentration der Kalilösung an, als auf die Menge von KOH; wenn letzteres nicht in erheblichem Überschuß vorhanden ist, so löst sich nur ein dieser Menge von KOH entsprechender Teil. Wendet man $^n/_2$-Kalilauge an, so bleibt diese zunächst farblos, erst ganz allmählich löst sich etwas mit schwacher gelber Farbe, bei n-Kalilauge ist die Einwirkung auf Chrysophanol etwa 2 mal, bei 2 n KOH viermal stärker bei gleichem Volumen der Flüssigkeit; damit steigt aber auch die Menge des KOH und eventuell der Überschuß

Digitized by Google

von solchem. Wird Chrysophanol (0,7 g) in Benzol (150 ccm) gelöst und diese Lösung mit 50 ccm n-Kalilösung in dem oben bezeichneten Apparat 7 Minuten lang behandelt, so lösen sich 0,052 g Chrysophanol darin, d. i. in Gewichtsmengen ausgedrückt, 1 Tl. Chrysophanol in 1015 Tln. Kalilösung oder im Verhältnis zu KOH wie 1:54. Kommt bei gleicher Temperatur (etwa 25°) $^n/_4$-Kalilösung zur Anwendung, so lösen sich in 50 ccm derselben 0,021 g Chrysophanol und ergeben sich die bezüglichen Verhältnisse von 1:2420 und 1:33. Gleichwohl ist es nicht vorteilhaft, die verdünntere Kalilösung zur Extraktion des Chrysophanols aus dem reinen Chrysarobin anzuwenden, weil die Begleiter in demselben, das Emodinol und der Emodinolmethyläther sich ähnlich zu KOH verhalten wie das Chrysophanol.

Kamen 400 ccm n-KOH-Lösung sukzessive auf 200 ccm Benzol, in welchem 2 g reines Chrysarobin gelöst waren, zur Anwendung, so wurde dann bei der Konzentration der Benzollösung auf ein geringes Volumen durch Destillation eine aus blaßgelben bei 182—184° schmelzenden Nadeln bestehende Krystallisation (I) erhalten. Davon gaben

I. 0,122 g Substanz 0,318 CO_2 und 0,0598 H_2O.
0,315 g nach Zeisels Verfahren 0,205 AgJ; 0,287 der dabei erhaltenen Anthranole gaben 0,255 g Emodinol.

Diese Krystallisation wurde in einer Menge von 1,5 g wieder in 200 ccm Benzol gelöst und sukzessive nun mit 200 ccm n-Kalilösung behandelt. Die aus der Benzollösung dann erhaltene Krystallisation bildete ebenfalls blaßgelbe Nadeln, welche bei 184—185° schmolzen. Davon gaben

II. 0,298 g nach Zeisels Verfahren 0,220 AgJ, ferner 0,268 Emodinol aus 0,280 Anthranolen.

Diese Masse wurde nochmals wie oben angegeben behandelt und blaßgelbe Nadeln erhalten, welche bei 184° schmolzen. Davon gaben

III. 0,1682 g Substanz 0,4405 CO_2 und 0,079 H_2O.
0,214 g nach dem Verfahren von Zeisel 0,177 AgJ. Das hierbei erhaltene Anthranol bestand nur aus Emodinol.

Digitized by Google

Hieraus ergibt sich

für	in I	II	III
C	71,08	—	71,41
H	5,30	—	5,25
OCH_3	8,59	9,76	10,93

Weiter ergibt sich aus dem Vorstehenden, daß die Krystallisation I aus 75,3 Proz. Emodinolmethyläther, 14,2 Proz. Emodinol und 10,5 Proz Chrysophanol, II aus 85 Proz. Emodinolmethyläther, 8,9 Proz. Emodinol und 6,4 Proz. Chrysophanol bestand und daß III neben 95,2 Proz. Emodinolmethyläther zufolge des Methoxylgehaltes noch 4,8 Proz. methoxylfreie Substanz, also Emodinol enthielt. Allein aus dem Verlauf der Reaktion, welcher sich aus II gegen I ergibt, dürfte geschlossen werden, daß der Emodinolgehalt von III, wenn überhaupt ein solcher vorhanden war, allerhöchstens 3,4 Proz. betragen könnte. Wie dem auch sei, Tatsche war, daß zwischen der Substanz III und dem durch Reduktion aus Physcion erhaltenen Anthranol nicht der geringste Unterschied bemerkt werden konnte. Für diesen Äther ist

	Ber.	Gef.
C	71,08	71,41
H	5,22	5,25
OCH_3	11,48	10,93

Der aus Chrysarobin erhaltene Emodinolmethyläther bildet blaßgelbe Nadeln, welche im Rothschen Apparat bei 184° schmelzen. Derselbe destilliert oberhalb seines Schmelzpunktes fast unzersetzt, während ein kleiner Teil davon sublimiert. Der Äther löst sich mit gelbroter Farbe in konz. Schwefelsäure; die Farbe der Lösung wird sehr bald dunkel, purpurfarbig und beim Erhitzen schön grün. In heißem Benzol löst sich der Äther leicht und scheidet sich daraus beim Erkalten in aus zarten Nadeln bestehenden Polstern ab. In kaltem Benzol löst sich der Äther sehr wenig, kaum in kaltem Benzin. Wird seine Auflösung in Benzol (0,5 g : 150 ccm) mit n-Kalilösung (50 ccm) 7—10 Minuten lang in einer Wasserstoffatmosphäre gewaschen, so lösen sich in der Kali-

Digitized by Google

lösung 25—30 mg Äther auf. Übergießt man den Äther (1 g) mit $^n/_4$-Kalilösung (150 ccm), so löst sich davon kaum etwas unter gelblicher Färbung der Kalilösung, dagegen erheblich unter purpurroter Färbung der Lösung, wenn 6 Stunden ein Luftstrom durch dieselbe geleitet wird. Immerhin bleibt in letzterem Falle ein ansehnlicher Teil des Äthers ungelöst, welcher erst bei mehrmaliger Wiederholung dieser Manipulation in Lösung geht, welche dann neben amorphen Oxydationsprodukten des Äthers hauptsächlich Emodinmethyläther oder Physcion, d. i. den gelben Farbstoff der Wandflechte Xanthoria parietina enthält.

Triacetylemodinolmonomethyläther. Die Darstellung derselben erfolgte nach früherem Verfahren[1]), jedoch war die Ausbeute von diesem Acetat eine sehr geringe und außerdem war es rot gefärbt, was das absolut reine Derivat nicht ist. Indes konnte es mit guter Ausbeute in der Weise erhalten werden, als das innige Gemisch von Äther und zerriebenem, frisch geschmolzenem Natriumacetat mit 3—4 Tln. Essigsäureanhydrid 12 Stunden lang einer Temperatur von 50° ausgesetzt und dann erst 2 Stunden auf 90—100° erhitzt wurde.

Das schließlich mit Wasser ausgefällte Acetat wurde wiederholt aus heißem Eisessig umkrystallisiert und bildete blaßgelbe, bei 238° schmelzende kurze Prismen, die sich entgegen früherer Angabe in heißem Eisessig ziemlich leicht lösen, wenig dagegen in kaltem Eisessig. Seine Auflösungen in Eisessig oder Alkohol zeigen stark blaue Fluorescenz, welche durch Zusatz von etwas Wasser noch verstärkt wird. Das Acetat enthält kein Krystallwasser, es zeigt bei 100° keinen Verlust.

0,1198 g gaben 0,2895 CO_2 und 0,054 H_2O.
0,201 g „ nach dem Verfahren von Zeisel 0,1135 AgJ.

Ber. für $C_{15}H_6(O.C_2H_3O)_3(OCH_3)$		Gef.
C	66,63	66,40
H	5,08	5,08
OCH_3	7,83	7,58

[1]) Diese Annalen 388, 100 (1912).

Digitized by Google

Wird dieses Acetat in der Art wie früher angegeben[1]) mit Chromsäure behandelt, so fällt dann aus der eisessigsauren Lösung durch Wasser das *Diacetylphyscion = Diacetylemodinmethyläther* als gelber krystallinischer Niederschlag aus. Dieser Niederschlag wurde in wenig heißem Eisessig gelöst, aus welchem sich dann schöne, gelbe Prismen von Diacetylphyscion ausschieden, dessen Schmelzpunkt bei 184° gefunden wurde. Die Lösung dieses Acetats in Eisessig zeigt entgegen der des vorgenannten Triacetats keine blaue Fluorescenz.

Was nun den dritten Bestandteil des reinen Chrysarobins, das Emodinol, betrifft, so zeigt es zwar wegen seiner geringen Löslichkeit in Benzol oder Chloroform sehr günstige Verhältnisse in bezug zur Trennung von Chrysophanol und Emodinolmethyläther, allein diese Verhältnisse werden durch den Emodinolmethyläther wieder aufgehoben, indem es mit diesem zusammen krystallisiert und in dieser Form in Benzol oder Chloroform leicht löslich wird. Auch mit Kalilösung war eine Trennung des Emodinols nicht zu erreichen. Wird eine heiß gesättigte Lösung von Emodinol in Benzol (150 ccm) bei etwa 30° mit n-Kalilösung (50 ccm) 7 Minuten lang in einer Wasserstoffatmosphäre gewaschen, so nehmen diese 50 ccm Kalilösung nur 33 mg Emodinol auf, dagegen über 70 mg, wenn in der Benzollösung eine aus gleichen Teilen bestehende Krystallisation von Emodinol und Emodinolmethyläther gelöst ist.

Das Vorkommen von Emodinol neben Emodinolmethyläther in reinem Chrysarobin ergibt sich nun aus der Menge Emodinol, welche bei der Behandlung dieses Präparates mit Jodwasserstoffsäure erhalten wird, wobei, wie ich noch ganz besonders hervorheben möchte, keine Abscheidung von Jod stattfand.

---

[1]) Diese Annalen 388, 75 (1912).

Digitized by Google

Der in Benzin unlösliche Teil des käuflichen Chrysarobins.

Dieser Anteil des käuflichen Chrysarobins wird in Form eines bräunlichen bis violetten Pulvers erhalten, das sich bei der Behandlung im Soxhletapparat mit Äther bis auf einen kleinen Teil leicht löst, welch letzterer sich erst bei längerer Behandlung in Äther löst, rasch dagegen in Chloroform. Wird dieses Pulver mit Eisessig, Essigäther oder Alkohol bei Zimmertemperatur behandelt, so werden damit dunkelgefärbte, amorphe Substanzen entfernt. Noch intensiver wirkt kalte, wäßrige Sodalösung. Das in diesen Solvenzien Ungelöste wird in der Wärme in Chloroform gelöst und die klar filtrierte Lösung in einem hohen Glaszylinder langsam verdunsten gelassen. Dabei scheidet sich allmählich aus der tief violett gefärbten Lösung eine weißliche Krystallmasse aus, während eine dunkelviolette Mutterlauge resultiert. Die von dieser Mutterlauge getrennte Krystallmasse ließ sich durch wiederholtes Umlösen aus Chloroform reinigen und erwies sich dann aus *Chrysarobol* bestehend.

Außer Chrysarobol konnte in dem in Benzin Ungelösten des käuflichen Chrysarobins keine weitere krystallisierbare Substanz bemerkt werden. Leider konnte die Menge des Chrysarobols nur annähernd bestimmt werden; dieselbe betrug bei A und D etwa 0,5 Proz., bei B und C mindestens 2 Proz.

Die Araroba.

Nach diesen Resultaten war es angezeigt, auch die sich gegenwärtig im Handel befindliche Araroba, aus der bekanntlich das Chrysarobin dargestellt wird, zu untersuchen. Die frühere Untersuchung der Araroba hatte ein Chrysarobin ergeben, das nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus heißem Benzol ein Präparat lieferte, welches in seiner Zusammensetzung einer additionellen Verbindung von 2 Tln. Chrysophanol und 1 Tl. Chrysophanolmonomethyläther entsprach und das auch bei der Behandlung mit Jodwasserstoffsäure *nur* Chrysophanol

Digitized by Google

lieferte. Gegenwärtig kommt aber im Chrysarobin, wie oben gezeigt wurde, kein Chrysophanolmethyläther vor, sondern als einziger Äther in demselben Emodinolmethyläther, insofern als der Methylgehalt des Chrysarobins hinter dessen Emodinolgehalt molekulargewichtig zurückbleibt. Eder (a. a. O. 3) meint zwar, es sei einwandfrei bewiesen, daß die aus Chrysarobin erhältliche Chrysophansäure ihren Methylgehalt dem Emodinmethyläther verdanke, allein wenn das Chrysarobin Chrysophanolmethyläther enthält, wie früher der Fall war, so wird die betreffende Chrysophansäure dann natürlich auch Chrysophansäuremethyläther enthalten.

Die Araroba ist, frisch dem Andiraholz entnommen, schwefelgelb, wird aber an der Luft bald dunkler, schließlich braunrot oder schwarzviolett. Die von Liebermann und Seidler untersuchte Araroba war graugrünlich[1]), oder wie es in der späteren Mitteilung[2]) heißt, gelblich, die von mir untersuchte schokoladefarbig.[3]) Eine Probe von dieser Araroba, welche in einem gut verschlossenen Glas aufbewahrt war, ist jetzt schwarzviolett geworden. Die vor mehreren Monaten bezogene Araroba, welche die Bezeichnung Araroba naturalis Ia trug, war dunkelviolett. Liebermann und Seidler erhielten aus ihrer Araroba durch Benzol 70—73 Proz. Chrysarobin in Form eines blaßgelben, krystallinischen Pulvers; ungelöst blieben 17,5 Proz. Meine Araroba ergab dagegen 70 Proz. in Äther Unlösliches; Benzol nahm aus letzterem nichts auf, Alkohol sehr wenig. Tutin und Clewer erhielten aus Araroba mit Alkohol 52 Proz. Extrakt, davon 42 Proz. in Petroläther und 4 Proz. in Äther löslich. Das im Alkohol Ungelöste der Araroba betrug demnach 48 Proz.

Mir gab die jetzige Araroba 43,7 Proz. in heißem Benzin lösliche und dann noch 12,4 Proz. mittelst Äther extrahierbare Substanzen, mithin 43,9 Proz. in diesen

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **11**, 1604 (1878).
[2]) Diese Annalen **212**, 30 (1882).
[3]) Diese Annalen **309**, 55 (1899).

Digitized by Google

Solvenzien Unlösliches. Aus der Benzinlösung schieden sich 38,8 Proz. Chrysarobin als rotes krystallinisches Pulver ab, wovon 30,7 Proz. als reines Chrysarobin erhältlich waren, ferner 3,8 Proz. Chrysophansäure, 1,1 Proz. Emodinmethyläther und 0,2 Proz. Emodin, sowie 3 Proz., welche in den Mutterlaugen blieben und sich jeder quantitativen Bestimmung entzogen, die aber im wesentlichen aus Chrysophanol, Emodinol und Emodinolmethyläther bestanden.

Das ungereinigte Chrysarobin bestand somit in 100 Tln. aus 79,2 Tln. reinem Chrysarobin, 9,7 Tln. Chrysophansäure, 2,9 Tln. Emodinmethyläther und 0,6 Tln. Emodin, während sich 7,6 Tle. der Bestimmung entzogen. Mit ein paar Prozenten vom obigen *Ätherlöslichen* würde dasselbe etwa dem käuflichen Chrysarobin entsprechen.

Das reine Chrysarobin (30,7 von 38,8) bestand aus 42,3 Proz. Emodinmethyläther, 22,1 Proz. Emodinol und 35,5 Proz. Chrysophanol; dasselbe hat fast dieselbe Zusammensetzung wie das aus der Probe D erhaltene reine Chrysarobin. Es besteht wie das reine Chrysarobin aus sämtlichen untersuchten Chrysarobinproben zu etwa ein Drittel aus Chrysophanol und zwei Drittel aus Emodinolmethyläther und Emodinol.

Was nun den in Äther löslichen Anteil der Araroba betrifft, so war derselbe tief braunrot gefärbt und bestand vorwiegend aus amorphen gefärbten Substanzen, welche sich in Chloroform mit violetter Farbe lösten. Beim langsamen Verdunsten dieser Lösung schied sich *Chrysarobol* ab, das in einer Menge von 3—4 Proz. vorhanden war. Andere krystallisierbare Substanzen konnten in diesem Anteil der Araroba nicht gefunden werden.

Die Zusammensetzung dieser Araroba ergibt sich somit in 100 Tln. wie folgt:

Unlöslich in heißem Benzin und Äther	43,9	
Löslich in Äther	12,4,	davon 3—4 Chrysarobol,
Löslich in heißem Benzin .	43,7,	davon 38,8 ein rotes Krystallpulver.

Digitized by Google

Letzteres Krystallpulver bestand aus 13,0 Tln. Emodinolmethyläther,
10,9 „ Chrysophanol,
6,8 „ Emodinol,
3,8 „ Chrysophansäure,
1,1 „ Emodinmethyläther,
0,2 „ Emodin,
3,0 „ Nicht näher ermittelte Stoffe, Verlust.

Der erhebliche Gehalt der untersuchten Araroba an Chrysophansäure und der Umstand, daß die frische Araroba keine Chrysophansäure enthält, spricht dafür, daß diese Substanz erst im Laufe der Zeit aus einem Bestandteil der Araroba gebildet werde, als welcher nur das Chrysophanol in Betracht kommen kann. Ähnlich verhält es sich mit dem Emodinmethyläther und dem Emodin, die aus dem Emodinolmethyläther bzw. Emodinol durch Oxydation hervorgehen, die aber weniger energisch einsetzt wie beim Chrysophanol.

Tutin und Clewer fanden in der Araroba außer Emodin, Emodinmethyläther, Chrysophansäure noch zwei neue Körper, das Ararobinol und den Dehydroemodinanthranolmonomethyläther, ersteren in einer Menge von 0,02 Proz., letzteren in der von 0,25 Proz. Trotz eifrigen Suchens danach habe ich diese Körper in der Araroba, die von E. Merck bezogen war, ebenso wie in den untersuchten acht Proben von käuflichem Chrysarobin nicht finden können.

Aus vorstehendem ergibt sich, daß die untersuchten Proben von käuflichem Chrysarobin in 100 Tln. enthielten:

	A	B	C	D
In Benzin unlöslich (Chrysarobol usw.)	3,5	6,6	16,7	3,7
Chrysophansäure	1,2	4,4	8,3	1,3
Emodinmethyläther	0,2	0,6	3,0	Spur
Emodin	—	0,3	0,8	—
Chrysophanol	29,9	31,1	20,6	33,3
Emodinolmethyläther	28,3	28,4	20,2	29,4
Emodinol	25,7	20,6	18,9	22,3
Nicht näher ermittelte Stoffe, Verlust .	11,2	8,0	11,5	10,0

Digitized by Google

Die vorstehend als „nicht näher ermittelt" bezeichneten Stoffe sind solche, welche bei den verschiedenen Trennungsoperationen in den Mutterlaugen usw. blieben, jedoch soweit solche gefaßt werden konnten, bei der Behandlung mit Jodwasserstoffsäure neben der Bildung von Methyljodid Chrysophanol und Emodinol erkennen ließen. Ararobinol und Dehydroemodinanthranolmonomethyläther sind, wie schon angeführt, nicht beobachtet worden. Nicht für unwahrscheinlich halte ich es, daß bei dem Ararobinol und dem Dehydroäther das Chrysarobol mit im Spiele sei. Dient zur Darstellung des Chrysarobins aus der Araroba Benzol oder ein Gemisch von gleichen Teilen Benzol und Benzin, so geht in allen Fällen ein Teil des Chrysarobols, das die Araroba enthält, mit in Lösung und krystallisiert mit den übrigen Anthranolen aus. Durch Behandlung dieses Gemisches mit Benzol–Benzin bei 50 bis 60° gelingt es meist, das Chrysarobol, welches sich bei dieser Temperatur bedeutend schwerer löst als die anderen Anthranole, davon zu trennen.

Aus dem Vorstehenden ergibt sich ferner, daß das jetzige käufliche Chrysarobin meist zu etwa ein Drittel aus Chrysophanol besteht und daß das reine Chrysarobin, mag es nun aus dem käuflichen Chrysarobin oder aus der Araroba dargestellt sein, stets dieses Verhältnis zeigt. Wie schon Manchot[1]) gezeigt hat, aktiviert das Chrysarobin den Sauerstoff. Diese Eigenschaft kommt nun in erster Linie dem Chrysophanol, in zweiter dem Emodinolmethyläther zu, während das Emodinol, wie sich aus dem Gehalt des Chrysarobins und der Araroba an Emodin ergibt, in dieser Beziehung kaum in Betracht kommt. Dabei darf nicht übersehen werden, daß diese Anthranole nicht frei in dem reinen wie in dem ungereinigten Chrysarobin vorkommen, sondern in Verbindung miteinander und dabei in feinster Verteilung. Reines Chrysophanol, das, in größeren Blättchen krystallisiert, gegen 10 Jahre in einem

[1]) Diese Annalen **314**, 191 (1900).

Digitized by Google

gut verschlossenen Glasgefäß aufbewahrt war, zeigte jetzt nicht die geringste Veränderung, dagegen war ein gleichaltriges, aber nicht reines Präparat[1]), das in sehr kleinen Blättchen krystallisiert war, in dieser Zeit rot geworden und enthielt jetzt 5,7 Proz. Chrysophansäure.

Desgleichen enthielten die Anthranole, welche ich vor etwa 2 Jahren bei der Bestimmung von Methoxyl in den verschiedenen Proben von Chrysarobin A, C und D erhielt und die anfänglich außer Chrysophanol und Emodinol noch die in jenen Proben vorhandenen benzinunlöslichen, aber ätherlöslichen Stoffe enthielten, wenn auch wohl mehr oder weniger durch die Einwirkung von Jodwasserstoffsäure verändert, jetzt 2,2 Proz. Chrysophansäure, deren Bildung vermutlich durch die Anwesenheit jener Stoffe begünstigt wurde.

Die aus der Araroba in das Chrysarobin mit übergegangenen benzinunlöslichen, aber ätherlöslichen Stoffe, sowie die bei der Lagerung der Araroba und die bei der Darstellung des Chrysarobins sich bildenden Anthrachinone sind ein Ballast für das Chrysarobin als äußerlich anzuwendendes Heilmittel, da sie bei der Behandlung von parasitären Hautkrankheiten, zu welchen ja das Chrysarobin dient, keinen Wert haben. Die bezügliche Wirkung kommt nur den Anthranolen zu, welche das Chrysarobin enthält, die offenbar die in diesen Krankheiten tätigen Parasiten abtöten.

Ein solches Chrysarobin, das diesen Ballast nicht hat und dabei sichere therapeutische Wirkung gewährleistet, läßt sich nun leicht darstellen: man hat nur nötig, das Chrysarobin, wie es gegenwärtig in den Handel

[1]) Dieses Präparat stammt von der Behandlung von Chrysarobin mit konz. Jodwasserstoffsäure. Die dabei erhaltenen Anthranole wurden mit Chloroform behandelt, letzteres aus der Lösung abdestilliert und der Rückstand in heißem Benzol aufgenommen, aus welchem sich das Chrysophanol in grünlichgelben Blättchen abschied, die für eine spätere Reinigung derselben zurückgestellt wurden, die aber noch nicht zur Ausführung kam.

Digitized by Google

kommt, in mäßig erwärmtem Benzol zu lösen und bei Abschluß der Luft und (wegen der anzuwendenden Kalilösung) der Kohlensäure sukzessive mit verdünnter Kalilauge ($^n/_4$ oder $^n/_5$) zu waschen, bis eine Probe der Kalilösung nicht mehr rot, sondern dunkelgelb oder gelb gefärbt erscheint. Danach hat man die Benzollösung zur Krystallisation zu bringen, diese zu sammeln und zu trocknen, wobei ein rasches Arbeiten damit angezeigt erscheint, da die Benzollösung, wenn der Luft ausgesetzt, schon nach 24 Stunden deutlich Spuren von Chrysophansäure enthält. Das wie eben angegeben erhaltene Chrysarobin ist citronengelb bis reingelb gefärbt, besitzt also in keinem Falle die Farbe, welche das gegenwärtig im Handel befindliche Chrysarobin besitzt.

Eder[1]) oxydierte das käufliche Chrysarobin, von E. Merck bezogen, in 1prozentiger Natronlauge durch Hindurchleiten von Luft und sagt in seiner Mitteilung (S. 31), der von ihm dabei erhaltene Dehydroemodinanthranolmonomethyläther, der in einer Menge von 18 Proz. gefunden wurde, habe sich ursprünglich im Chrysarobin befunden. Da aber die von E. Merck bezogene Araroba, wie eben gezeigt wurde, keine Spur von diesem Körper enthielt, so habe ich Bedenken gegen die Richtigkeit jener Angabe, ebenso wie gegen die bezüglichen Angaben von Tutin und Clewer, wonach bei einem angeblichen Gehalt der Araroba von 0,25 Proz. Dehydroäther das Chrysarobin 13,4—41,1 Proz. an solchem enthalten soll. Dieser Äther, wenn er wirklich im Chrysarobin vorhanden war, kann doch nur nachträglich aus dem Emodinolmethyläther hervorgegangen sein, von welchem das Chrysarobin, wenn es von den benzinunlöslichen Stoffen und Anthrachinonen befreit ist, etwa ein Drittel enthält.

Wie ich oben schon gezeigt habe, entsteht aus Emodinolmethyläther beim Durchleiten von Luft in seiner

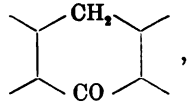
[1]) Arch. d. Pharm. **253**, 1 (1915).

Digitized by Google

Lösung in Kali keine Spur Dehydroemodinanthranolmonomethyläther, sondern Emodinmethyläther neben amorphen Substanzen. Auch wenn anstatt des Emodinolmethyläthers das reine Chrysarobin angewendet wird, entsteht jener Dehydroäther nicht.

Nun könnte man einwenden, ich hätte den vorhandenen Dehydroäther durch den in großem Überschuß eingeleiteten Wasserstoff in Emodinolmethyläther übergeführt, zumal ersterer nach Eder durch Zinn und Salzsäure in Eisessiglösung sehr leicht in letzteren übergeht, aber dem steht gegenüber, daß das durch Umkrystallieren aus Benzol erhaltene reine Chrysarobin dieselbe Zusammensetzung hat, wie das durch Kalilösung unter Mitwirkung von Wasserstoff gewonnene. Endlich möchte ich noch anführen, daß, wie früher[1]) gezeigt wurde, schon durch wiederholtes Umkrystallisieren des Chrysarobins aus Essigäther oder Aceton ein großer Teil des darin enthaltenen Emodinolmethyläthers, allerdings noch emodinolhaltig, abgeschieden werden kann. Aus allem folgt also, daß das Chrysarobin ursprünglich nichts von Dehydroemodinolanthranolmonomethyläther enthält und wenn dieser doch in dem käuflichen Chrysarobin angetroffen wurde, daß derselbe später erst unter noch nicht bekannten Bedingungen aus dem Emodinoläther entstanden sein dürfte.

Vielleicht ist jener Äther die isomere Form des Emodinoläthers, der Emodinanthronmonomethyläther,

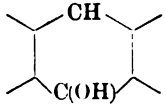


welcher die Bildung von Emodinol bei der Behandlung mit Jodwasserstoffsäure und des Emodinoläthers bei der Behandlung mit Zinn und Salzsäure leicht erklären ließe,

[1]) Diese Annalen 388, 87 (1912).

Digitized by Google

da unter diesen Verhältnissen die Gruppe —CO— sich in —C(OH)— und das Ganze sich in



umlagern würde.

Hoffentlich bringen weitere Untersuchungen über fraglichen Äther die erforderliche Aufklärung.

Feuerbach bei Stuttgart, Ende Juli 1915.

(Geschlossen den 27. Dezember 1916.)

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Digitized by Google